



RMS

Revista Médica Sinergia

Volumen **4** Número **5**

PUBLICACION MENSUAL

Mayo **2019**

<https://doi.org/10.31434/rms.v4i5>

Artículos

- Efectos cardiovasculares en usuarios de cocaína
- Carcinoma de células de Merkel: patogénesis, manejo y tratamientos emergentes
- Sarcopenia: abordaje integral del adulto mayor
- Actualización en los puntos clave de la endometriosis
- Actualización en patología trofoblástica gestacional: mola hidatiforme y neoplasias
- Cáncer de mama en mujeres pre y perimenopáusicas
- Eventos tromboembólicos y el embarazo: actualización en anticoagulación en mujeres embarazadas
- Estrés Oxidativo y Antioxidantes: Efectos en el Embarazo
- Enfermedad de Chagas: afección cardíaca
- La importancia de Pelagra en el diagnóstico diferencial
- Insuficiencia cardíaca en el paciente VIH
- Otitis media aguda: generalidades y resistencia antibiótica



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 Carlín, Ministerio de Salud (MINSA). Lima, Perú
- Dr. Raydel Pérez Castillo, Centro Provincial de Medicina Deportiva Las Tunas, Cuba

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



Entidad editora:

SOMEA
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>





RMS

Revista **Médica Sinergia**

Publicación Mensual

Mayo **2019**

Volumen **4** Numero **5**

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



:Revista Médica Sinergia



: Revista Médica Sinergia



AUTORES

Dr. Federico Cortés Bejarano, Hospital La California, San José, Costa Rica

Médico general, graduado de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED). Código médico: 15305.
Correo: fe_co_07@hotmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8116-0900>

Dr. Paul Francois Guislain Ribas, Hospital La California, San José, Costa Rica

Médico general, graduado de la Universidad de Iberoamérica (UNIBE). Código médico: 15421.
Correo: drpguislain@solumedcr.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9318-5694>

Dra. Jazmín Victoria Quesada Campos, Hospital La California, San José, Costa Rica

Médico general, graduada de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED). Código médico: 15340
Correo: jazmin-qc@hotmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4211-6437>

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

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

Correo: daniel.barquero95@hotmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7627-1358>

Dr. Denis Ulises Landaverde Recinos, Hospital México, San José, Costa Rica

Especialista en Oncología Médica, graduado de la Universidad de Costa Rica (UCR). Código medico:6103
Correo: denislandaverde@gmail.com ORCID:<https://orcid.org/0000-0002-6522-1061>

Dra. Jimena María Segura Guevara, Investigador independiente, San José, Costa Rica

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

Correo: segurajime01@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0887-3717>

Dr. Christopher Rojas Bermúdez, Investigador independiente, San José, Costa Rica

Médico general, graduado de Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED). Código médico: 16387

Correo: crojabermudez@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7277-8565>..

Dr. Aldair Buckcanan Vargas, Soporte Vital, Alajuela, Costa Rica

Médico general, graduado de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED). Código médico: 15288.

Correo: aldabuckv@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6031-1474>

Dra. Gabriela Benavides Jiménez, Hospital Clínica Bíblica. San José, Costa Rica

Médico General, graduada de Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED).Código médico: 15329.

Correo: magabrielabi@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5206-3965>

Dra. Nathaniela María Ulett Araya, Hospital La Católica, San José, Costa Rica

Médico general, graduada de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED). Código médico:15237

Correo: nat.ulett@gmail.com .ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7769-3288>

Dra. Andrea Espinoza Artavia, Investigadora independiente, San José, Costa Rica

Médico general, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR). Código médico: 15174

Correo a.espinozaartavia@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5512-2177>

Dra. Roxana Fernández Vaglio, Investigadora independiente, San José, Costa Rica

Médico general, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR). Código médico: 15160

Corrreo: rox.fernandez.vaglio@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2780-7560>

Dra. Thania Solar Del Valle, Investigadora independiente, San José, Costa Rica

Médico general, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR). Código médico: 15161

Correo: thania.solar@gmail.com ORCID:<https://orcid.org/0000-0001-5693-8725>

Dra. Catalina Coto Chaves, Instituto de psicopedagogía integral colegio Issac Martin (IPICIM), San José, Costa Rica.

Médico general, graduada de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED). Código médico 15306
Correo: catacoto1493@hotmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6152-0235>

Dr. Mauricio Jiménez Víquez, Solumed - Hospital La California, San José, Costa Rica

Médico general, graduado de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED). Código médico 15663
Correo: mjimenezvi18@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4392-5591>

Dra. Stephanie Naranjo Alfaro, Investigadora independiente, San José, Costa Rica

Médico general, graduada de la Universidad Latina de Costa Rica (U.Latina). Código médico 15569
Correo: dra.snaranjo@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9293-0616>

Dra. Ana Elena Camacho Solís, Investigadora independiente, San José, Costa Rica

Médico general, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR). Código médico: 15816
Correo: anaelena.cs25@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5276-1432>

Dra. Ana Milena Méndez Zamora, Investigadora independiente, San José, Costa Rica

Médico general, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR). Código médico: 15876
Correo: anamilems@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0414-7336>

Dra. Ana Camila Martín Zamora, Investigadora independiente, San José, Costa Rica

Médico general, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR). Código médico: 15875
Correo: acamilamartin@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3004-3207>

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

Médico general, graduada de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED). Código médico 14657
Correo: sofimo2291@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5032-6760>

Dra. Ana Sofía Zeledón Aguilera, Investigadora independiente, Heredia, Costa Rica

Médico general, graduada de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED). Código médico 14569
Correo: sofiazeledon@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6542-4240>

Dra. Tatiana Vargas Rubio, Investigadora independiente, Heredia, Costa Rica

Médico general, graduada de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED).
Correo: tavaru0309@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4635-7975>

Dr. Kevin Daniel Hines Chaves, Investigador independiente, San José, Costa Rica

Médico general, graduado de la Universidad de Costa Rica (UCR). Código médico: 15872
Correo: kevin.hines19@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6949-3179>

Dra. Rebeca Zumbado Vásquez, Investigadora independiente, Heredia, Costa Rica

Médico general, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR). Código médico: 15865
Correo: rebezv@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1681-1871>

Dra. Valeria Castro Corrales, Investigadora independiente, San José, Costa Rica

Médico general, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR). Código médico: 15820
Correo: valeriacastroco@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7044-0675>

Dr. Sebastián Rojas Chaves, Clínica Dr. Marcial Fallas Díaz. San José, Costa Rica

Médico general, graduado de la Universidad Autónoma de Centroamérica (UACA). Código médico: 13837
Correo: drtansebas@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1810-3388>

Dra. María Fabiola Cárdenas Quirós, Emergencias Médicas Monteverde. San José, Costa Rica

Médico general, graduada de la Universidad Autónoma de Centroamérica (UACA). Código médico: 14496
Correo: dramfcq@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9126-2553>



Dr. Marco Tulio Gómez Cerdas, Clínica Carlos Duran Cartin, San José, Costa Rica

Médico general, graduado de la Universidad de Iberoamérica (UNIBE). Código médico: 15082

Correo: mgc11@hotmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5329-3359>

Dra. Silvia Ramírez Hidalgo, Clínica Carlos Duran Cartin, San José, Costa Rica

Médico general, graduada de la Universidad Hispanoamericana (UH). Código médico: 13487

Correo: silramirezidalgo@hotmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6780-8969>

Dra. Stephannie Quesada Solano, Hospital San Carlos, Alajuela, Costa Rica

Médico general, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR). Código médico: 15154

Correo: squesadasolano@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2593-338X>

Dr. Fidel Mackenzie Visbal, Hospital San Francisco de Asís, Alajuela, Costa Rica

Médico general, graduado de la Universidad de Costa Rica (UCR). Código médico: 15165

Correo: fidel1mackenzie@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4752-3496>

Dr. Melvin Cortés Mejía, Investigador independiente, San José, Costa Rica

Médico general, graduado de la Universidad de Costa Rica (UCR). Código médico: 16337

Correo: melvincortes812@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2310-3139>

Efectos cardiovasculares en usuarios de cocaína

Cardiovascular effects in cocaine users



¹Dr. Federico Cortés Bejarano

Hospital La California, San José, Costa Rica
fe_co_07@hotmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-8116-0900>

²Dr. Paul Francois Guislain Ribas

Hospital La California, San José, Costa Rica
drpguislain@solumedcr.com

<https://orcid.org/0000-0002-9318-5694>

³Dra. Jazmín Victoria Quesada Campos

Hospital La California, San José, Costa Rica
jazmin-qc@hotmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-4211-6437>

RECIBIDO

18/03/2019

CORREGIDO

28/03/2019

ACEPTADO

09/04/2019

RESUMEN

La cocaína es una sustancia psicoactiva ampliamente utilizada de forma recreativa. El uso indiscriminado de esta sustancia genera múltiples consultas a los servicios de emergencias, principalmente debido a sus efectos cardiovasculares. Los mecanismos fisiopatológicos actúan principalmente en el sistema nervioso simpático, cardiomiocito, plaquetas, canales de sodio y potasio, entre otros. La cocaína sigue siendo altamente prevalente y accesible en la población general y dada su toxicidad cardiovascular, existe un imperativo de salud pública para educar a la población con el fin de reducir su uso y morbilidad asociada.

PALABRAS CLAVE: cocaína; dolor torácico; infarto del miocardio; arritmia.

ABSTRACT

Cocaine is a psychoactive substance widely used recreationally. The indiscriminate use of this substance generates multiple consultations in emergency services, mainly due to its cardiovascular effects. The physiopathological mechanisms act mainly in the sympathetic nervous system, cardiomyocyte, platelets, sodium and potassium channels, among others. Cocaine

¹Médico general, graduado de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED). Código médico: 15305. Correo: fe_co_07@hotmail.com.

²Médico general, graduado de la Universidad de Iberoamérica (UNIBE). Código médico: 15421. Correo: drpguislain@solumedcr.com.

³Médico general, graduada de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED). Código médico: 15340. Correo: jazmin-qc@hotmail.com.



is still highly prevalent and accessible in the general population and given its cardiovascular toxicity, there is a public health imperative to educate the population in order to reduce their use and associated morbidity and mortality.

KEYWORDS: cocaine; chest pain; myocardial infarction; arrhythmia.

INTRODUCCIÓN

La cocaína es una sustancia psicoactiva, ilegal, además de ser un agente simpaticomimético poderoso. El aparato cardiovascular es uno de los sistemas más afectados, tanto por su uso habitual como esporádico, con complicaciones tales como arritmias, isquemia, disección de aorta, cardiomiopatía, entre otras. Así mismo la cocaína es la droga que más asistencias genera en los diferentes servicios de urgencias (SEM), siendo responsable de más del 60% de las consultas al SEM relacionadas con el consumo de drogas (1). La finalidad de esta revisión es analizar su impacto sobre el sistema cardiovascular a modo general, siendo de particular interés sus efectos deletéreos en la salud.

HISTORIA

La cocaína es originaria de América central y del sur. Es el principal alcaloide del arbusto *Erythroxylon coca*. El uso de sus hojas se remonta a épocas anteriores a los 1500 a.c en que los Incas lo masticaban para aumentar el vigor físico y la capacidad de trabajo. En 1859, Albert Niemann aisló e identificó a la cocaína como componente activo de las hojas de coca (2). En 1884, Karl Koller la introdujo como un anestésico local para cirugías oculares, y luego Sigmund Freud estudió

de manera extensa sobre las propiedades psicoactivas de la cocaína. En 1886 se reportaron las primeras complicaciones secundarias a su uso. Para 1914 en Estados Unidos se restringió de forma exclusiva para el uso médico. En 1982 se reportó el primer caso de infarto agudo al miocardio (IAM) secundario al uso de cocaína. En algunos países actualmente aún puede utilizarse como vasoconstrictor y anestésico local (3).

EPIDEMIOLOGÍA

En Costa Rica, según datos del Instituto sobre Alcoholismo y Farmacodependencia (IAFA) desde el año 1990 hasta el 2015 ha habido un aumento en el porcentaje de personas que han consumido alguna cantidad de cocaína en el último mes. Sin embargo, en los últimos 8 años la prevalencia del consumo activo de cocaína ha disminuido. Su distribución según el género ha predominado en hombres. Así mismo, se ha observado que para el 2015 la edad media de inicio de consumo de cocaína es de 20.1 años. La provincia con mayor porcentaje de hombres que han consumido cocaína en el último mes es Puntarenas, para el año 2015, mientras tanto que el mayor porcentaje de mujeres que consumen cocaína se encuentran en Heredia. En el 2017, un total de 863

personas fueron atendidas en servicios IAFA y 486 personas en organizaciones no gubernamentales (4).

En comparativa con Estados Unidos, para el 2009, la cocaína era la segunda droga ilícita más usada. Entre 1990 y 2008 el número de personas que consumía cocaína al menos una vez en el último año incrementó un 14% (5), con un costo anual de admisiones hospitalarias por más de \$83 millones (6). Según los datos suministrados por el IAFA y los datos epidemiológicos previamente mencionados de Estados Unidos, se evidencia la importancia de evaluar el impacto sobre los efectos cardiovasculares tanto agudos como crónicos del uso de cocaína.

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMICA

La cocaína es un alcaloide natural extraído de las hojas de *Erythroxylon coca*, es absorbido por las mucosas y se metaboliza por el hígado, esterasas plasmáticas y mediante la hidrólisis no enzimática, produciéndose metabolitos inactivos hidrosolubles con poca capacidad de atravesar barrera hematoencefálica como el Benzoyl ecgonina y Ecgonina metil éster. La Norcocaína, por su parte representa un 5 – 10% de los metabolitos producidos por estas vías, y es la única a la cual se le ha documentado ser un compuesto activo. La excreción de los metabolitos inactivos es por vía renal, permaneciendo en el organismo por hasta 72 horas posteriores al consumo, lo que permite su detección ante su sospecha diagnóstica (2,3,7). El inicio de los síntomas y la duración de los mismos varían según la vía de

administración como se describe en la **TABLA 1**.

TABLA 1. Cinética de la cocaína			
Vía	Inicio	Pico	Duración
Inhalada (pulmonar)	3 – 5 seg.	1 – 3 min.	5 – 15 min.
Intravenosa	10 – 60 seg.	3 – 5 min.	20 – 60 min.
Mucosa nasal	1 – 5 minutos	15 – 20 min.	60 – 90 min.
Gastrointestinal	>20 min.	>90 min.	>180 min.

FUENTE: Politi, M., Fallabrino, L., Abella, D., Cortínez, E., Crippa, D., & Failo, M. (2013). Complicaciones arrítmicas del consumo de cocaína. Revista Iberoamericana de Arritmología, 2013:4(1), 40–55

La dosis mortal por vía intravenosa para el adulto es de 1 gramo por toxicidad directa sobre el miocardio. La dosis de abuso promedio por vía inhalada vía oral se estima entre 8.7 mg y 14 mg pero puede ser del orden de los 200 mg y la dosis letal de cocaína se encuentra entre 0.5 gramos y 1.5 gramos (cada línea tiene de 15 mg a 25 mg) (8).

La cocaína actúa como antagonista competitivo inhibiendo la recaptación presináptica de diferentes neurotransmisores, fundamentalmente noradrenalina, dopamina y serotonina, aumentando así la concentración de estas sustancias en las hendiduras sinápticas, lo que determinaría una mayor disponibilidad de los mismos para su unión a receptores. Se ha acumulado evidencia que la cocaína tiene múltiples efectos a nivel cardiovascular, los cuales se detallarán más adelante (2).

COMPLICACIONES

La cocaína tiene múltiples efectos que acontecen de forma simultánea en

diferentes órganos y sistemas. Aunque sus eventos farmacológicos son complejos, el evento fisiopatológico inicial consiste principalmente en la unión de la cocaína con las proteínas de membrana, en las cuales se incluyen transportadores, receptores y canales de iones mediados por voltaje (5). Como se mencionó anteriormente, la cocaína es un potente simpaticomimético al inhibir la recaptación de neurotransmisores, los cuales incrementarán la actividad de los receptores pos sinápticos. De esta forma, la cocaína simultáneamente aumenta la frecuencia cardíaca y la presión arterial, así mismo produce aumento de la demanda miocárdica, resistencias vasculares y con efecto de bloqueo sobre canales de sodio y potasio. Los efectos cardiovasculares de la cocaína están mediados por una compleja interrelación de diferentes vías (5,9). Clínicamente dichos efectos cardiovasculares de la cocaína se presentan de diversas maneras, a continuación se clasificarán en consecuencias a corto y a largo plazo (10). Ver **TABLA 2**.

A. Complicaciones cardiovasculares a corto plazo

- **Dolor torácico (DT):** es particularmente común, aproximadamente 40% de los pacientes que consultan al SEM posterior al uso de cocaína refieren DT, en algunos casos acompañándose de complicaciones graves (11). Fisiopatológicamente, se puede explicar debido a una serie de eventos como aumento de la demanda miocárdica de oxígeno aunado a una disminución de la oferta de oxígeno por disminución del

volumen sanguíneo capilar miocárdico. Clínicamente, es un dolor que puede tener características isquémicas, frecuentemente anginoso asociando síntomas vasovagales y disnea, haciéndolo difícil de diferenciar de un infarto agudo miocárdico (IAM).

La mayoría de estos pacientes con dicha sintomatología típicamente son hombres jóvenes, que pueden no presentar otros factores de riesgo cardiovascular, excepto el tabaquismo (12). Reportes de la frecuencia varían según los estudios, se dice que alrededor de 0.7% a 6% de estos pacientes con DT su dolor se debe a un IAM(10,13,14).

TABLA 2. Complicaciones cardiovasculares

Complicaciones cardiovasculares a corto plazo	Complicaciones cardiovasculares a largo plazo
Dolor torácico asociado a cocaína	Aterosclerosis
Isquemia o infarto miocárdico	Cardiomiopatía y falla cardíaca
Accidente cerebrovascular isquémico/hemorrágico	Dissección aórtica
Arritmias	Endocarditis

Fuente: Stankowski, R. V., Kloner, R. A., & Rezkalla, S. H. (2015). Cardiovascular consequences of cocaine use. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 25(6), 517–526.

- **Isquemia e infarto:** se ha evidenciado que existe una relación entre el uso de cocaína y el IAM. El riesgo de IAM se incrementa hasta 24 veces durante la primera hora posterior al uso de cocaína en personas con bajo riesgo (15). Sin embargo, no existe relación directa entre cantidad usada, ruta de administración y frecuencia de uso de la cocaína con el IAM (16). Datos del

NHANESIII demostraron que el riesgo de padecer un IAM no fatal en la población de 18 a 45 años es de 25%, es decir, 1 de cada 4 infartos en personas jóvenes se relaciona al uso frecuente de cocaína (17). Se han establecido diversos mecanismos por los que se producen infartos de miocardio asociados al consumo de cocaína (IAMC). Estos incluyen activación simpaticomimética, vasoespasmo coronario, disfunción endotelial, trombosis y aterosclerosis acelerada. La activación simpaticomimética propia de la cocaína conlleva un efecto inotrópico y cronotrópico positivo, lo cual implica un mayor consumo de oxígeno. Tanto los bloqueadores alfa y beta adrenérgicos están presentes en las arterias coronarias pero con una distribución diferente. Las arterias coronarias epicárdicas tienen un mayor porcentaje de receptores alfa, mientras que las arterias coronarias de menor calibre están equipadas de receptores beta los cuales median relajación. Aunque se encuentran tanto receptores alfa-1 y alfa-2 de las arterias epicárdicas, son los alfa-2 los que median la constricción, su gran expresión en dicha vasculatura tiene como resultado final vasoconstricción coronaria. Igualmente, la cocaína estimula la liberación del vasoconstrictor endotelial conocido como Endotelina-1, con consecuente desbalance entre los efectos vasoconstrictores y vasodilatadores. Los pacientes consumidores poseen marcadores de actividad plaquetaria aumentada, donde la cocaína y sus metabolitos producen secreción endotelial de factor Von Willebrand

(fVW), el que tendría directa relación con la formación de puentes plaquetarios. Esta mayor secreción de fVW puede tener un posible mayor efecto en la microcirculación miocárdica. La disfunción endotelial juega un rol predominante. Así mismo, en los estados pro coagulantes inducidos por la cocaína se ha visto mayor liberación de gránulos alfa por las plaquetas, fibrinógeno e inhibidor del activador del plasminógeno. Se han descrito múltiples marcadores de disfunción endotelial, existiendo alteración de la producción de óxido nítrico y de la actividad de la enzima óxido nítrico sintetasa con predisposición a mayor infiltración leucocitaria, aumentando así el factor tisular y disminuyendo la expresión del inhibidor del factor tisular. Todo lo anterior predispone a aterosclerosis acelerada y un estado protrombótico (10,12,14,18,19).

- **Accidente cerebrovascular:** diferentes estudios han demostrado controversia con respecto a la relación de los accidentes cerebrovasculares (ACV) con el uso de la cocaína. Diversas investigaciones han asociado el uso de la cocaína con apoplejías tanto isquémica como hemorrágica y con una tendencia hacia una población más juvenil (menos de 60 años). Los mecanismos por los cuales la cocaína puede llevar a AVC son similares a los anteriormente mencionados, estos se incluyen: hipertensión aguda, disfunción endotelial, lesión vascular, estado protrombótico, alteración del flujo sanguíneo cerebral y vasoconstricción de las arterias

cerebrales mediante el bloqueo de los canales de sodio. Así mismo, se ha demostrado en estudios recientes realizados por Su et al y otros autores, que la cocaína induce apoptosis en las células vasculares cerebrales, por ende debilitando la pared del vaso y predisponiendo a disección o ruptura por efecto de trauma menor o por hipertensión inducida por la misma cocaína. En grandes rasgos, particularmente el crack parece no tener una predilección por el tipo de ictus, mientras que el hidrocloreuro de cocaína causa mayormente hemorragia subaracnoidea e intracerebral. El ictus hemorrágico es más común durante el consumo activo de cocaína y durante picos de hipertensión en donde la cefalea después del consumo es un primer signo de alarma (7,10,20,21).

- **Arritmias:** parte del efecto arritmogénico relacionado con el consumo de la cocaína es debido a efectos directos sobre algunos canales iónicos a nivel cardíaco, generando la inhibición de canales de Sodio voltaje-dependiente y de canales rectificadores rápidos de Potasio, pudiendo a su vez estimular o inhibir a los canales de Calcio tipo L. La disminución de la velocidad de conducción miocárdica del impulso eléctrico, es un factor de riesgo conocido de arritmogénesis con un rol importante en la toxicidad por cocaína. Los consumidores tienden a una incidencia mayor de arritmias, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, ritmo idioventricular acelerado, bloqueo atrioventricular (AV) y muerte súbita. Clásicamente

los mecanismos arritmogénicos pueden agruparse en 2 categorías principales, por formación anormal o incrementada del impulso y por reentrada. Es importante evidenciar que el tono simpático aumentado combinado con la isquemia miocárdica y la prolongación de la repolarización cardíaca vuelven al miocardio un sustrato predisponente a eventos arritmogénicos (2,12,22). Usualmente electrocardiográficamente se pueden evidenciar cambios que por lo general se dan de forma concomitante de otras drogas.

Los siguientes son cambios electrocardiográficos más comúnmente descritos asociados al consumo de cocaína:

1. **Cambios en el intervalo P-R:** existe evidencia contradictoria, sin embargo el hallazgo que se ha encontrado mayormente es disminución del intervalo P-R, aunque en algunos casos se ha visto prolongación con bloqueos AV de diversos grados (2).
2. **Ensanchamiento del complejo QRS:** en ensayos clínicos se reportaron ensanchamientos en una tasa de hasta 6%. Este fenómeno ha sido atribuido a un bloqueo de rama derecha, un trastorno indeterminado de la conducción intraventricular o como parte de un patrón de Brugada (2).
3. **Elevación del segmento ST:** alrededor de un 7.2% de los pacientes con DT van a presentar elevación del segmento ST debido a IAM (2).

4. Prolongación del intervalo Q-T: la evidencia es contradictoria, algunos ensayos clínicos muestran que es infrecuente, sin embargo reportes de casos han descrito numerosos episodios de prolongación del Q-T con asociación frecuente a "torsión de puntas". Es importante recalcar que en 50% de estos casos habían alteraciones hidroelectrolíticas concomitantes o uso concurrente de fármacos que aumentan el riesgo de prolongar el intervalo Q-T de manera independiente (2,22).

5. Patrón de Brugada: reportes de casos lo han asociado al uso de cocaína, algunos autores han sugerido que la cocaína desenmascara una canalopatía subyacente (21,23).

6. Arritmias supraventriculares: fundamentalmente taquicardia sinusal, pero también se ha descrito taquicardia supraventricular, fibrilación atrial y bradicardia sinusal (2,23).

7. Arritmias ventriculares: al igual que en casos anteriores es más frecuentemente descrito en reporte de casos que en ensayos, presentándose como taquicardia ventricular y fibrilación ventricular (2).

B. Complicaciones cardiovasculares a largo plazo

- **Aterosclerosis:** la aterosclerosis es frecuentemente observada en pacientes que utilizan cocaína. En estudios post mortem se ha encontrado hallazgos de enfermedad coronaria inclusive en consumidores jóvenes. En un estudio de aterosclerosis coronaria en pacientes

jóvenes con IAM se comparó la prevalencia de la misma con y sin uso de cocaína. Se logró evidenciar que la aterosclerosis coronaria era común, más difusa y severa en los usuarios de cocaína. Fisiopatológicamente, la cocaína produce una disfunción endotelial, existe un desbalance entre la endotelina y el óxido nítrico, los cuales juegan un papel en la activación y reclutamiento leucocitario, lo cual lleva a un desajuste en la homeostasis vascular, además la cocaína aumenta la expresión de moléculas de adhesión celular e incrementa la migración leucocitaria, adicionalmente permitiendo la permeabilidad de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) debido al compromiso de la barrera endotelial. Todos estos pasos juegan un papel en la progresión del proceso aterosclerótico (19,24,25).

- **Miocardiopatía y falla cardíaca:** la cocaína puede producir una depresión aguda de la función cardíaca, aún sin IAM, debido a efecto tóxico sobre miocardio, miocarditis o ambas. La intoxicación aguda de cocaína disminuye la contractilidad miocárdica y la fracción de eyección, aumentando la presión tele diastólica y volumen tele sistólico del ventrículo izquierdo. Los mecanismos por los cuales se genera la lesión del músculo cardíaco son: Infarto previo, estrés oxidativo y el más importante es el efecto tóxico de la estimulación catecolaminérgica, esta debido a que hay un aumento rápido de catecolaminas produciendo injuria del miocito con disfunción secundaria a disrupción de la homeostasis del calcio y bandas de

contracción miocárdica, inclusive pudiéndose manifestar en casos muy aislados como en una miocardiopatía de Takotsubo. Otra forma de génesis de la miocardiopatía es debido a la toxicidad de los contaminantes contenidos en la cocaína, como metales pesados.

Es importante recalcar que la miocardiopatía dilatada por consumo de cocaína es una enfermedad reversible en estadios tempranos pero recurre rápidamente al retomar el consumo, un dato a tomar en cuenta debido a que la mayoría de consumidores son crónicos (12,14,26,27).

- **Disección aórtica:** se debería considerar en pacientes con dolor torácico severo asociado a consumo de cocaína. La mayoría de estos pacientes tienden a ser jóvenes e hipertensos con escaso control. Se piensa que el aumento en los niveles de catecolaminas inducido por cocaína posiblemente lleva a una elevación en las fuerzas de tensión de cizallamiento, aumentando la predisposición a los desgarros de la íntima y la disección aórtica. El hematoma aórtico intramural y la disección arterial coronaria también se han reportado en casos de abuso de cocaína (24).
- **Endocarditis:** el uso de cocaína por vía intravenosa es un factor de riesgo independiente de padecer enfermedad valvular, viéndose favorecido este escenario por la inmunosupresión secundaria y el compromiso del estado general. La

endocarditis infecciosa puede ser tanto sobre válvulas izquierdas como derechas, aunque en contraste con el resto de drogas intravenosas, tiene una predilección por válvulas cardíacas izquierdas. El mecanismo fisiopatológico puede involucrar el efecto pro coagulante de la cocaína y el daño endotelial producido por la droga y los contaminantes (24).

CONCLUSIONES

La cocaína es la sustancia ilegal que más visitas al SEM ocasiona. Según datos del IAFA, el costo económico de sustancias psicoactivas para el año 2011 representó cerca de \$551.095.458,51 (quinientos cincuenta y un millones noventa y cinco mil cuatrocientos cincuenta y ocho dólares). La última encuesta realizada en el 2015 por el IAFA, demostró que para el último mes en el cual se realizó el estudio, 0.4% de la población había consumido cocaína (28). Debido a estos datos recopilados, resulta de suma importancia realizar una revisión de las complicaciones cardiovasculares del uso de cocaína. Desde 1990 su consumo aumentó, pero desde hace 8 años se ha observado una disminución en su uso. No obstante, a pesar de estos resultados alentadores en los últimos años con respecto a su consumo, se considera que se debe continuar los esfuerzos sobre la divulgación de sus complicaciones cardiovasculares, así como la educación hacia la población en aras de reducir aún más su uso, ya que la cocaína supone un costo para el estado y acarrea una importante morbimortalidad a la población usuaria.

REFERENCIAS

1. Galicia M, Nogué S, Burillo-Putze G. Diez años de asistencias urgentes a consumidores de cocaína en España. *Medicina Clínica*. 2014 Oct;143(7):322-326. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2013.11.023>
2. Politi M, Fallabrino L, Abella D, Cortínez E, Crippa D, Failo M. Complicaciones arrítmicas del consumo de cocaína. *Revista Iberoamericana de Arritmología*. 2013 06 30;4(1):40-55. <https://doi.org/10.5031/v4i1.ria10216>
3. Peña L, Arroyante C, Aristizábal J, Gómez U. *Toxicología Clínica (1a ed.)*. Medellín, Colombia: Corporación para investigaciones Biológicas. 2010.
4. Instituto sobre Alcoholismo y Farmacodependencia. Consumo de Cocaína en Población General [Internet]. Costa Rica: Instituto sobre Alcoholismo y Farmacodependencia; 2016 Octubre 10 [2019 Marzo 02]. Disponible en: <http://datosabiertos.iafa.go.cr/dashboards/19675/consumo-de-cocaina-en-poblacion-general/>
5. Turillazzi E, Bello S, Neri M, Pomara C, Riezzo I, Fineschi V. Cardiovascular Effects of Cocaine: Cellular, Ionic and Molecular Mechanisms. *Current Medicinal Chemistry*. 2012; 19(33): 5664–5676. <https://doi.org/10.2174/092986712803988848>
6. Maraj S, Figueredo VM, Lynn D. Cocaine and the Heart. *Clinical Cardiology*. 2010; 33(5): 264–269. <https://doi.org/10.1002/clc.20746>
7. Havakuk O, Rezkalla SH, Kloner RA. The Cardiovascular Effects of Cocaine. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017; 70(1): 101–113. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.05.014>
8. Garro K. Cocaína: actualización medico legal. *Medicina Legal de Costa Rica*. 2011; 28(2), 57-62. Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152011000200007&lng=en
9. Gurudevan SV, Nelson MD, Rader F, Tang X, Lewis J, Johannes J, Victor RG. Cocaine-Induced Vasoconstriction in the Human Coronary Microcirculation. *Circulation*. 2013; 128(6): 598–604. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002937>
10. Stankowski RV, Kloner RA, Rezkalla SH. Cardiovascular consequences of cocaine use. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2015; 25(6): 517–526. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2014.12.013>
11. McCord J, Jneid H, Hollander JE, De Lemos JA, Cercek B, Hsue P, Newby LK. Management of Cocaine-Associated Chest Pain and Myocardial Infarction. *Circulation*. 2008; 117(14): 1897–1907. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.188950>
12. Renner A, Figueroa S. Efectos cardiovasculares de la cocaína: A propósito de dos casos. *Revista Uruguaya de Cardiología*. 2014; 29(1): 60-66.
13. Finkel JB, Marhefka GD. Rethinking Cocaine-Associated Chest Pain and Acute Coronary Syndromes. *Mayo Clinic Proceedings*. 2011; 86(12):1198–1207. <https://doi.org/10.4065/mcp.2011.0338>
14. Schwartz BG, Rezkalla S, Kloner RA. Cardiovascular Effects of Cocaine. *Circulation*. 2010; 122(24): 2558–2569. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.940569>
15. Phang KW, Wood A. Cocaine use and delayed myocardial ischaemia and / or infarction. *Case Reports*. 2014; bcr2014206492. <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2014-204599>
16. Lange RA, Hillis LD. Cardiovascular Complications of Cocaine Use. *New England Journal of Medicine*. 2001; 345(5): 351–358. <https://doi.org/10.1056/NEJM200108023450507>
17. Qureshi AI, Suri MFK, Guterman LR, Hopkins LN. Cocaine Use and the Likelihood of Nonfatal Myocardial Infarction and Stroke. *Circulation*. 2001; 103(4): 502–506. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.103.4.502>

18. Fuenzaiida A, Valdebenito M, Fajuri A. Infarto agudo al miocardio asociado al uso de cocaína: ¿una entidad diferente?. *Revista chilena de cardiología*. 2014; 33(2): 123–126. <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-85602014000200006>
19. Talarico GP, Crosta ML, Giannico MB, Summaria F, Calò L, Patrizi R. Cocaine and coronary artery diseases. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2017; 18(5): 291–294. <https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000000511>
20. Bachi K, Mani V, Jeyachandran D, Fayad ZA, Goldstein RZ, Alia-Klein N. Vascular disease in cocaine addiction. *Atherosclerosis*. 2017; 262: 154–162. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.03.019>
21. Dabbouseh NM, Ardelt A. Cocaine mediated apoptosis of vascular cells as a mechanism for carotid artery dissection leading to ischemic stroke. *Medical Hypotheses*. 2011; 77(2): 201–203. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2011.04.011>
22. Magnano AR, Talathoti NB, Hallur R, Jurus DT, Dizon J, Holleran S, Garan H. Effect of Acute Cocaine Administration on the QTc Interval of Habitual Users. *The American Journal of Cardiology*. 2006; 97(8): 1244–1246. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.11.046>
23. Ramirez FD, Femenía F, Simpson CS, Redfearn DP, Michael KA, Baranchuk A. Electrocardiographic findings associated with cocaine use in humans: a systematic review. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2012; 10(1): 105–127. <https://doi.org/10.1586/erc.11.152>
24. Afonso L, Mohammad T, Thatai D. Crack Whips the Heart: A Review of the Cardiovascular Toxicity of Cocaine. *The American Journal of Cardiology*. 2007; 100(6): 1040–1043. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.04.049>
25. Patrizi R, Pasceri V, Sciahbasi A, Summaria F, Rosano GM, Liyo E. Evidence of Cocaine-Related Coronary Atherosclerosis in Young Patients With Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006; 47(10): 2120–2122. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.12.060>
26. Arora S, Alfayoumi F, Srinivasan V. Transient Left Ventricular Apical Ballooning After Cocaine Use: Is Catecholamine Cardiotoxicity the Pathologic Link?. *Mayo Clinic Proceedings*. 2006; 81(6): 829–832. <https://doi.org/10.4065/81.6.829>
27. Nguyen P, Kamran H, Nasir S, Chan W, Shah T, Deswal A, Bozkurt B. Comparison of Frequency of Cardiovascular Events and Mortality in Patients With Heart Failure Using Versus Not Using Cocaine. *The American Journal of Cardiology*. 2017; 119(12): 2030–2034. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.03.034>
28. Salas C. *Impacto Económico del Consumo de Sustancias Psicoactivas en Costa Rica*. 1 ed. San José, Costa Rica: Instituto sobre Alcoholismo y Farmacodependencia. 2014.

Carcinoma de células de Merkel: patogénesis, manejo y tratamientos emergentes

Merkel Cell Carcinoma: Pathogenesis, Management and Emerging Treatments



¹Dr. Daniel Esteban Barquero Orias

Investigador independiente, San José, Costa Rica
daniel.barquero95@hotmail.com
 <https://orcid.org/0000-0001-7627-1358>

²Dr. Denis Ulises Landaverde Recinos

Hospital Mexico, San José, Costa Rica
denislandaverde@gmail.com
 <https://orcid.org/0000-0002-6522-1061>

³Dra. Jimena María Segura Guevara

Investigadora independiente, San José, Costa Rica
segurajime01@gmail.com
 <https://orcid.org/0000-0002-0887-3717>

RECIBIDO

CORREGIDO

ACEPTADO

13/03/2019

27/03/2019

09/04/2019

RESUMEN

El carcinoma de células de Merkel es un tumor raro neuroendocrino, altamente agresivo con altas tasas de mortalidad asociadas a sus metástasis a distancia. Es más frecuente en pacientes inmunosupresos, edad avanzada y exposición a luz ultravioleta. La mayoría de asocian con Poliomavirus sin embargo existen casos sin presencia viral. Se recomienda la resección quirúrgica con márgenes extensos cuando se encuentra localizado y en casos seleccionados la biopsia de ganglio centinela. Es una neoplasia quimiosensible y radiosensible. Existen avances terapéuticos inmunológicos para casos avanzados.

PALABRAS CLAVES: poliomavirus de células de Merkel; neoplasias cutáneas; radioterapia; inmunoterapia.

ABSTRACT

Merkel cell carcinoma is a rare neuroendocrine tumor, very aggressive which has a high mortality rate when metastatic. It is more frequent in immunocompromised as well as elderly patients and in those with prolonged exposure to ultraviolet radiation. The Merkel Cell polyomavirus has been found in the majority of the cases. Surgical resection with or without sentinel lymph node biopsy with extensive

¹Médico general, graduado de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED).
daniel.barquero95@hotmail.com

²Médico especialista en Oncología Médica, graduado de la Universidad de Costa Rica (UCR). Código médico:6103
denislandaverde@gmail.com

³Médico general, graduado de la Universidad de Costa Rica (UCR).
segurajime01@gmail.com



margins is recommended in early stages. It is a chemosensitive and radiosensitive neoplasm. There are immunological therapeutic advances for advanced cases.

KEYWORDS: Merkel cell polyomavirus; skin neoplasms; radiotherapy; immunotherapy.

INTRODUCCIÓN

Las células de Merkel fueron descritas inicialmente por Friedrich Sigmund Merkel, el cual las denominó "Touch Cells" debido su supuesto rol en las respuestas sensitiva-perceptiva táctil. Hoy en día tanto su origen como su función son inciertos (1,2). Estas células residen de forma predominante en la capa basal de la epidermis y epitelio folicular donde se cree que están involucradas en síntesis de somatostatina, soporte neuronal y otros efectos paracrinos y endocrinos (2). Estas células han demostrado receptores para percepción táctil y su inervación sensitiva es dada por nervios mielinizados A β (3).

El carcinoma de células de Merkel (CCM) fue descrito en el año 1972 por Toker como un "carcinoma trabecular 'trabecular carcinoma' debido a la organización celular (4). Este tumor pertenece a la categoría de tumores de origen neural junto con el tumor neuroectodérmico (5). El CCM es conocido por diferentes nombres: carcinoma neuroendocrino primario de la piel, carcinoma cutáneo primario de células pequeñas y carcinoma trabecular cutáneo (3).

Es uno de los tumores cutáneos más agresivos y se ha reportado un aumento en su incidencia mundialmente (6), se localiza más frecuentemente a nivel de cabeza y cuello (7), con una frecuencia

aumentada en pacientes con inmunocompromiso (5).

Existen casos reportados con regresión espontánea (8), sin embargo, el carcinoma se caracteriza por un curso agresivo con supervivencias a 10 años de 57.3% en Estados Unidos y 47% en Europa (9), aproximadamente un 30-40% fallecerán a pesar del tratamiento a causa de su alto índice de metástasis a distancia (8). Esta revisión busca abordar las generalidades sobre este carcinoma como sus factores de riesgo, presentación clínica, abordaje y tanto tratamientos existentes como emergentes.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia anual en Estados Unidos aumentó de 0,22 casos por 100 000 habitantes en 1986 a 0,79 pacientes por 100 000 habitantes en el 2011, se estima un número de 1600 casos anuales en Estados Unidos (4). El melanoma cutáneo es aproximadamente 50 veces más común que el CCM (10). El CCM Predomina en población caucásica con menores tasas en pieles más pigmentadas como en poblaciones asiáticas o afroamericanas (8). Pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humano (VIH) tienen aumento del riesgo relativo aproximadamente 13 veces más sobre pacientes no infectados y pacientes

trasplantados tienen aumento de 10 veces más sobre la población general (3). La edad media al diagnóstico oscila entre 75–80 años (10), con mayor incidencia en el sexo masculino (11). Es más frecuente en zonas corporales fotoexpuestas como cabeza, cuello y extremidades donde se registran el 70-90% de los casos (1). En pacientes más jóvenes, es más común a nivel del tronco y en afroamericanos las extremidades inferiores son el sitio más común (2).

La mortalidad asociada se encuentra entre 33-46% a cinco años (12), siendo la segunda causa de mortalidad por cáncer cutáneo después del melanoma (11).

ETIOLOGÍA Y PATOGÉNESIS

El CCM es más frecuente en paciente con leucemia, linfoma o infección por VIH y en aquellos pacientes inmunosupresos por trasplante de órganos u otras causas (10), el 10% de los pacientes con esta entidad la constituyen aquellos con algún grado de inmunocompromiso y poseen peor pronóstico independiente al estadio comparado con los pacientes inmunocompetentes (8).

En un estudio de CCM asociado a trasplantes la incidencia aumentó tiempo después del trasplante sugiriendo un papel a largo plazo por la inmunosupresión crónica en lugar de la inmunosupresión aguda (13). Hasta el momento no hay estudios disponibles de manejo específico de la terapia inmunosupresora en receptores de trasplantes diagnosticados con CCM y la disminución de la dosis de la terapia inmunosupresora debe ser individualizada (9).

Los pacientes con carcinoma de células de Merkel tienen riesgo de malignidad

secundaria como melanomas o malignidades hematológicas (14).

Se cree que a exposición solar es el factor de riesgo mayor para el desarrollo de este carcinoma (6). Se cree que la pigmentación cutánea tiene un efecto protector ya que pacientes asiáticos e hispanos tienen menor riesgo en comparación con individuos de piel blanca, se asocia a la exposición solar ya que es frecuente en pacientes de edad avanzada en piel con exposición solar crónica, aumento de incidencia en pacientes tratados con fototerapia y pacientes con historia de otras neoplasias cutáneas asociadas a exposición solar. Además, pacientes con historia de melanoma tiene riesgo triplicado de desarrollar CCM (10).

Algunos trastornos inflamatorios crónicos como la artritis reumatoide están asociadas con mayor incidencia en la aparición del carcinoma (10,15).

Tumores en pacientes con trastornos inflamatorios crónicos expresaron niveles elevados del marcador de proliferación Ki-67 comparado con grupo control, sugiriendo un curso más agresivo en pacientes con defectos en la inmunidad (15).

El poliomavirus de Celulas de Merkel (MCPyV, según sus siglas en inglés) se encuentra asociado en aproximadamente el 80% de los casos (16,17), la infección primaria ocurre durante la infancia y persiste latente en la piel por el resto de la vida (17). La prevalencia de infección subclínica aumenta con edad, estando presente en aproximadamente 60-80% de los adultos (18).

La presencia o no del virus asociado tiene variación geográfica siendo mayor en Estados Unidos y menor en países como Australia (19). Existe frecuente asociación

de presencia de PCR positivo por poliomavirus en pacientes diagnosticados con enfermedades inflamatorias crónicas (15).

La proliferación de células con genes virales integrados sufren mutaciones que promueven la transformación (16). La vía oncogénica requiere integración al genoma celular antes de la proliferación tumoral (20). Los CCM revelan la expresión única de genes reguladores neuroendocrinos (REST, ASCL1, NeuroD1) asociados a un rol importante en la regulación celular (21). La evidencia sugiere la existencia de dos subgrupos (PCR positivo y PCR negativo por poliomavirus), con diferencias histopatológicas, inmunohistoquímicas, características oncogénicas y clínicas. Los tumores positivos por Poliomavirus son más frecuentes en el sexo femenino, localizados en extremidades, con estadios más tempranos al momento de la presentación y con mejor supervivencia libre de enfermedad (20). La causa de tumores sin Poliomavirus es desconocida (1).

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Su presentación más común es un nódulo eritematoso con o sin superficie ulcerada usualmente <2 cm de diámetro con predilección por zonas como cabeza y cuello en pacientes Caucásicos de edad avanzada. (1).

El carcinoma de células de Merkel es un tumor solitario de rápido crecimiento, asintomático, eritematoso o similar a la coloración cutánea, con características nodulares o en forma de placas. Se presenta en cabeza y cuello en un 53% de pacientes, extremidades en 34-35%,

tronco, mucosa oral y genital en menos del 10%(9). Se describe una entidad clínica a nivel de mucosas, con un comportamiento más agresivo (2).

El acrónimo "AEIOU" (A: Asintomático, E: Expansión rápido, I: Inmunosupresión, O: Older o Mayor a 50 años, U: Exposición a radiación UV) representa algunas características que hacen sospechar de carcinoma de células de Merkel, sin embargo, algunos tumores benignos cutáneos y otros tumores malignos pueden tener hasta 3 de estas características (22).

Aproximadamente 50-60% de pacientes se presentan con lesión primaria, sin embargo, se requiere valorar ganglios linfáticos ya que la incidencia de extensión subclínica es alta (30–50%). Se han descrito algunos síndromes paraneoplásicos, usualmente asociados a otras malignidades neuroendocrinas así como en el carcinoma pulmonar de células pequeñas puede aparecer hiponatremia, degeneración cerebelosa y el síndrome de Lambert-Eaton (8).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se debe hacer diagnóstico diferencial de lesiones como queratoacantoma, queratosis seborreica, queratosis actínica, enfermedad de Bowen, carcinoma espinocelular, carcinoma basocelular variante esclerosante, pioderma gangrenoso, nevus, melanoma amelanótico, sarcoma de Kaposi, linfoma y angiosarcoma (5).

PATOLOGÍA

Bajo microscopía electrónica se han visualizado gránulos neuro-secretorios (5).

Presenta histología similar a tumores de células azules redondas pequeñas incluyendo carcinomas neuroendocrinos como el neuroblastoma, rhabdomyosarcoma, carcinoide metastásico, melanoma amelanocítico, condrosarcoma mesenquimatoso, sarcoma de Ewing, linfomas, osteosarcoma y carcinoma de células pequeñas de pulmón (11).

- **Inmunohistoquímica**

En la práctica clínica se recomienda complementar las características histológicas con inmunohistoquímica, se considera que el panel de marcadores debe incluir citoqueratina 20 (CK-20) y Factor-1 de Transcripción Nuclear Tiroideo (TTF-1) para establecer diagnóstico diferencial (9). El carcinoma de células de Merkel no se distingue morfológicamente del carcinoma de células pequeñas de pulmón metastásico (18), sin embargo, la mayoría de los carcinomas de células de Merkel son positivos para citoqueratina 20, sinaptofisina, cromogranina A, y son negativos para citoqueratina 7 y TTF-1, siendo esto último importante para diferenciarlo del carcinoma de células pequeñas de pulmón metastásico (8).

ESTADIAJE

Imágenes radiológicas y la biopsia del ganglio centinela son útiles para determinar la extensión de enfermedad metastásica y valorar respuesta al tratamiento (12). La biopsia del ganglio centinela es una técnica efectiva y con mínima morbilidad para establecer compromiso micrometastásico de ganglios linfáticos con evidencia que en pacientes con biopsia negativa se puede

omitir la linfadenectomía regional (8). Las micrometástasis en ganglios linfáticos se han detectado en alrededor del 30 % de los casos según una revisión reciente de 721 casos, resaltando la utilidad de la biopsia de ganglio centinela en el manejo de esta patología(23).

Esta neoplasia puede crecer rápido y hacer metástasis en forma temprana con 63% de lesiones primarias con crecimiento rápido en los 3 meses previos al diagnóstico, 26%–36% con compromiso ganglionar y 6%–16% con metástasis distal al momento del diagnóstico (6).

PRONÓSTICO

La localización tumoral es un factor pronóstico ya que las neoplasias de cuero cabelludo se asocian más frecuentes con metástasis a distancia, los de oreja presentan la tasa más alta de metástasis ganglionar y los anogenitales tienen el peor pronóstico (4).

Neoplasias positivas por MCPyV tienen mejor pronóstico con mortalidad de 26% comparadas con 45% en pacientes con ausencia del virus (8,16). El pronóstico clínico se ve afectado por factores como el sexo masculino, tamaño tumoral, edad avanzada, inmunosupresión y malignidades concomitantes. (9,12). Individuos inmunosupresos tienen presentación más temprana y peor pronóstico comparados con grupo inmunocompetente (10).

Estudios han documentado recurrencia en 25% a 50% de los casos (6). Ya que casi todas las recurrencias ocurren en los primeros 2 años, con una media de recurrencia de 9 meses, se recomienda estudios radiológicos cada 3 a 6 meses en los primeros dos años (23). Se encuentra

metastasis sin evidencia de primario en 10-20% de los casos, siendo éstos más difícil de manejar (22).

TRATAMIENTO

• Cirugía

Las guías del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomiendan la resección quirúrgica para obtener márgenes amplios de al menos 2–3 cm(22)

Con cirugía convencional existe de 32% a 50% tasa de persistencia y recurrencia local. Varios estudios sugieren que la cirugía de Mohs ofrece ventajas en el tratamiento del este carcinoma sin embargo existen limitaciones por corto seguimiento y un pequeño número de individuos (24). Este procedimiento permite la conservación tisular y la identificación de tumores que requieren mayor disección (22), también permite el abordaje en zonas de cabeza y cuello donde en ocasiones no es posible una excisión amplia (8).

• Radioterapia

Se recomienda en casi todos los sujetos con tumor primario (7), es una neoplasia altamente radiosensible y la radiación de tumor primario y ganglios regionales se recomienda posterior a la escisión (24). No ofrece ventajas en presencia de ganglio centinela negativo (23), sin embargo, algunos autores recomiendan la radiación ganglionar en pacientes con ganglios patológicos negativos se debe individualizar, sin embargo se puede considerar en tumores con características de alto riesgo, >2.0 cm, invasión perineural o linfovascular y/o márgenes positivos (25). Es una opción razonable

para pacientes en los cuales la cirugía no es una opción terapéutica (26).

• Quimioterapia

La quimioterapia se ha reservado principalmente para la enfermedad metastásica (19), actualmente ya no es la terapia estándar para el estadio IV (metástasis distales) debido al advenimiento de la terapia dirigida a los puntos de chequeo inmunológicos (6), sin embargo es razonable su uso cuando no es factible tener acceso a éstos fármacos o hay algún tipo de contraindicación a los mismos (14). Es una neoplasia quimiosensible con tasas de respuesta entre 53–61% con esquemas de primera línea basados en platino y 23–45% con esquemas de segunda línea (17). Como es un tumor neuroendocrino se utilizan esquemas similares a los utilizados para el carcinoma de células pequeñas de pulmón (5) uno de los regímenes preferidos es la combinación de agentes de platino y etopósido (27). Se recomienda uso de drogas combinadas y el uso de 5- fluoruracilo en pacientes que no toleran terapia por toxicidad o pacientes de edad avanzada (22). Supervivencia media con tratamiento es de alrededor de 9 meses (28).

• Inmunoterapia

Estudios clínicos de inmunofármacos sugieren que estas terapias podrían mejorar resultados clínicos desencadenando inmunidad antitumoral (27). Medicamentos nuevos incluyen el Avelumab, Pembrolizumab, Ipilimumab y Nivolumab (5).

Pembrolizumab fue el primer fármaco en demostrar regresión tumoral lo que llevo a su incorporación a las guías clínicas del National Comprehensive Cancer Network.

Posteriormente se incluyó el Avelumab y el Nivolumab como parte del tratamiento preferido para enfermedad diseminada (27). Pembrolizumab fue efectivo tanto para neoplasias asociadas con virus como la no asociadas (29).

Avelumab reduce o elimina el efecto supresor del ligando 1 de muerte programada (PD-L1) sobre las células CD8+ lo que lleva a mejorar la respuesta anti-tumoral de las células T (17), sin embargo todavía no se ha determinado si la superioridad de este medicamento se debe a su doble capacidad de bloqueo de PD-L1 y promover la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (30).

CONCLUSIONES

Se presenta más comúnmente como un nódulo eritematoso con o sin superficie ulcerada usualmente <2 cm de diámetro, positivo a inmunotinción por citoqueratina 20 y negativos para TTF-1 estableciendo el diagnóstico diferencial con carcinoma de células pequeñas de pulmón.

Se destaca también la existencia de grupos con mayor riesgo como los pacientes con daño solar, edad avanzada, inmunosupresos, portadores de enfermedades inflamatorias crónicas y Caucásicos.

También, se asocia a la presencia de MCPyV en la mayoría de los casos. Estos pacientes tienen mayor riesgo de malignidad secundaria como melanomas y neoplasias hematológicas.

A partir de la revisión realizada se describe como un tumor agresivo, cuyo tratamiento principal en la enfermedad localizada es la resección quirúrgica con o sin radioterapia dependiendo de los factores de riesgo y estado ganglionar así como positividad de márgenes.

Se utiliza quimioterapia para los casos avanzados con metástasis distales, sin embargo no presenta duración en la respuesta, esto se ha modificado en los últimos años con el surgimiento de la inmunoterapia que han venido a ser de elección para tratar la enfermedad metastásica

REFERENCIAS

1. Brummer G, Bowen A, Bowen G. Merkel Cell Carcinoma: Current Issues Regarding Diagnosis, Management, and Emerging Treatment Strategies. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2015;17(1):49-62. <https://doi.org/10.1007/s40257-015-0163-3>
2. Chteinberg E, Sauer C, Rennspiess D, Beumers L, Schiffelers L, Eben J et al. Neuroendocrine Key Regulator Gene Expression in Merkel Cell Carcinoma. *Neoplasia*. 2018;20(12):1227-1235. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2018.10.003>
3. Tsai S, Bordeaux J. *Merkel Cell Carcinoma. A Practical Guide to Skin Cancer*. 1 ed. Nashville: Springer; 2018. 143-153p.
4. Trinidad CM, Torres-Cabala CA, Prieto VG, Aung PP. Update on eighth edition American Joint Committee on Cancer classification for Merkel cell carcinoma and histopathological parameters that determine prognosis. *Journal of Clinical Pathology*. 2019 01 13; ID jclinpath-2018-205504. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2018-205504>
5. Tai P, Au J. Skin cancer management—updates on Merkel cell carcinoma. *Annals of Translational Medicine*. 2018; 6(14): 282-282. <https://doi.org/10.21037/atm.2018.06.13>

6. Schmults C, Blitzblau R, Aasi S, Alam M, Andersen J, Bordeaux J et al. Merkel Cell Carcinoma [Internet]. USA: National Comprehensive Cancer Network; 2019 [cited 12 March 2019]. Available from: https://merkelcell.org/wp-content/uploads/2017/10/MCC_v.2.2019-2.pdf
7. Bishop A, Garden A, Gunn G, Rosenthal D, Beadle B, Fuller C et al. Merkel cell carcinoma of the head and neck: Favorable outcomes with radiotherapy. *Head & Neck*. 2015;38(S1):E452-E458. <https://doi.org/10.1002/hed.24017>
8. Veness M. Radiation Therapy in Merkel Cell Carcinoma [internet]. Cham: Radiation Oncology. 2018 April 18 [cited 12 March 2019]. Available from: https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007/978-3-319-52619-5_16-1
9. Lebbe C, Becker J, Grob J, Malvey J, del Marmol V, Pehamberger H et al. Diagnosis and treatment of Merkel Cell Carcinoma. European consensus-based interdisciplinary guideline. *European Journal of Cancer*. 2015;51(16):2396-2403. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.06.131>
10. Becker J, Stang A, DeCaprio J, Cerroni L, Lebbé C, Veness M et al. Merkel cell carcinoma. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017;3:17077. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.77>
11. Schadendorf D, Lebbé C, zur Hausen A, Avril M, Hariharan S, Bharmal M et al. Merkel cell carcinoma: Epidemiology, prognosis, therapy and unmet medical needs. *European Journal of Cancer*. 2017;71:53-69. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.10.022>
12. Riethdorf S, Hildebrandt L, Heinzerling L, Heitzer E, Fischer N, Bergmann S et al. Detection and Characterization of Circulating Tumor Cells in Patients with Merkel Cell Carcinoma. *Clinical Chemistry*. 2019;65(3):462-472. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2018.297028>
13. Clarke C, Robbins H, Tatalovich Z, Lynch C, Pawlish K, Finch J et al. Risk of Merkel Cell Carcinoma After Solid Organ Transplantation. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 2015;107(2):dju382-dju382. <https://doi.org/10.1093/jnci/dju382>
14. Harms P. Update on Merkel Cell Carcinoma. *Clinics in Laboratory Medicine*. 2017;37(3):485-501. <https://doi.org/10.1016/j.cl.2017.05.004>
15. Sahi H, Sihto H, Artama M, Koljonen V, Böhling T, Pukkala E. History of chronic inflammatory disorders increases the risk of Merkel cell carcinoma, but does not correlate with Merkel cell polyomavirus infection. *British Journal of Cancer*. 2016;116(2):260-264. <https://doi.org/10.1038/bjc.2016.391>
16. Liu W, MacDonald M, You J. Merkel cell polyomavirus infection and Merkel cell carcinoma. *Current Opinion in Virology*. 2016;20:20-27. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2016.07.011>
17. Shirley M. Avelumab: A Review in Metastatic Merkel Cell Carcinoma. *Targeted Oncology*. 2018;13(3):409-416. <https://doi.org/10.1007/s11523-018-0571-4>
18. Harms P, Harms K, Moore P, DeCaprio J, Nghiem P, Wong M et al. The biology and treatment of Merkel cell carcinoma: current understanding and research priorities. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2018;15(12):763-776. <https://doi.org/10.1038/s41571-018-0103-2>
19. Wong S, Waldeck K, Vergara I, Schroder J, Madore J, Wilmott J et al. UV-Associated Mutations Underlie the Etiology of MCV-Negative Merkel Cell Carcinomas. *Cancer Research*. 2015;75(24):5228-5234. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-1877>
20. Veija T, Sarhadi V, Koljonen V, Böhling T, Knuutila S. Hotspot mutations in polyomavirus positive and negative Merkel cell carcinomas. *Cancer Genetics*. 2016;209(1-2):30-35. <https://doi.org/10.1016/j.cancergen.2015.11.006>

21. Chteinberg E, Sauer C, Rennspiess D, Beumers L, Schiffelers L, Eben J et al. Neuroendocrine Key Regulator Gene Expression in Merkel Cell Carcinoma. *Neoplasia*. 2018;20(12):1227-1235. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2018.10.003>
22. Prieto I, de la Fuente T, Medina S, Castelo B, Sobrino B, Fortes J et al. Merkel cell carcinoma: An algorithm for multidisciplinary management and decision-making. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2016;98:170-179. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2015.10.008>
23. Cassler N, Merrill D, Bichakjian C, Brownell I. Merkel Cell Carcinoma Therapeutic Update. *Current Treatment Options in Oncology*. 2016;17(7):36. <https://doi.org/10.1007/s11864-016-0409-1>
24. Kline L, Coldiron B. Mohs Micrographic Surgery for the Treatment of Merkel Cell Carcinoma. *Dermatologic Surgery*. 2016;42(8):945-951. <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000000801>
25. Strom T, Carr M, Zager J, Naghavi A, Smith F, Cruse C et al. Radiation Therapy is Associated with Improved Outcomes in Merkel Cell Carcinoma. *Annals of Surgical Oncology*. 2016;23(11):3572-3578. <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5293-1>
26. Mendenhall W, Morris C, Kirwan J, Amdur R, Shaw C, Dziegielewski P. Management of cutaneous Merkel cell carcinoma. *Acta Oncologica*. 2017;57(3):320-323. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2017.1349926>
27. Chan I, Bhatia S, Kaufman H, Lipson E. Immunotherapy for Merkel cell carcinoma: a turning point in patient care. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2018;6(1):23. <https://doi.org/10.1186/s40425-018-0335-9>
28. Hauschild A, Schadendorf D. Checkpoint inhibitors: a new standard of care for advanced Merkel cell carcinoma?. *The Lancet Oncology*. 2016;17(10):1337-1339. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30441-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30441-7)
29. Colunga A, Pulliam T, Nghiem P. Merkel Cell Carcinoma in the Age of Immunotherapy: Facts and Hopes. *Clinical Cancer Research*. 2017;24(9):2035-2043. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0439>
30. Galluzzi L, Kroemer G. Novel immune checkpoint blocker to treat Merkel cell carcinoma. *Oncolmmunology*. 2017;6(6):e1315496. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2017.1315496>

Sarcopenia: abordaje integral del adulto mayor

Sarcopenia: integrated care approaches for older people



¹**Dr. Christopher Rojas Bermúdez**

Investigador independiente, San José, Costa Rica
crojabermudez@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0001-7277-8565>

²**Dr. Aldair Buckcanan Vargas**

Soporte Vital, Alajuela, Costa Rica
aldabuckv@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0001-6031-1474>

³**Dra. Gabriela Benavides Jiménez**

Hospital Clínica Bíblica, San José, Costa Rica
magabrielabj@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-5206-3965>

RECIBIDO

18/03/2019

CORREGIDO

30/03/2019

ACEPTADO

06/04/2019

RESUMEN

Sarcopenia es una enfermedad musculoesquelética asociada a la edad con pérdida de la masa y función muscular. Es una patología de gran prevalencia en la población adulta mayor. Su etiología es multifactorial donde influye la nutrición, estilo de vida y factores hormonales. Se recomienda tamizar a todo adulto por encima de los 65 años con el cuestionario SARC-F. Su diagnóstico es probable si se demuestra una pérdida de fuerza muscular, ya sea mediante la prueba de fuerza agarre mano o la prueba de levantarse de una silla sin apoyo de las manos. Se confirma el diagnóstico si a esto se le añade una prueba que demuestre baja masa muscular (para lo cual DXA es el más recomendado) o en la calidad muscular. Es un caso severo al presentarse una prueba de la marcha menor a 0.8 m/s. Actualmente no existe ningún fármaco aprobado para su uso, por lo que el manejo se basa en entrenamiento de resistencia y aumento de ingesta proteica.

PALABRAS CLAVES: sarcopenia; obesidad; marcha; desnutrición; fragilidad; fuerza muscular.

ABSTRACT

Sarcopenia is an age related musculoskeletal disease with loss of the muscular mass and its function. It is a pathology with great prevalence among the elderly. The etiology is multifactorial where nutrition, life style

¹Médico general, graduado de Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED). Código médico: 16387
crojabermudez@gmail.com

²Médico general, graduado de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED). Código médico: 15288.
aldabuckv@gmail.com.

³Médico General, graduada de Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED).Código médico: 15329.
magabrielabj@gmail.com.

and hormones have an influence. Screening is recommended on all adults at age of 65 years or older with the SARCFC questionnaire. The diagnosis is probable if there is a loss on muscle strength demonstrated on hand grip or a chair stand test. Diagnosis is made when you add a test that shows low muscle mass (DXA is the recommendation) or low muscle quality. The severe cases are the ones that present with a gait speed test below 0.8 meters/seg. Actually, there is no drug approved for its use, so management is based on resistance training and a higher protein intake.

KEYWORDS: sarcopenia; obesity; gait; malnutrition; fragility; muscular strength.

INTRODUCCIÓN

La sarcopenia es una enfermedad muscular esquelética con deterioro a nivel de la función y cantidad de la masa muscular que tiene una alta prevalencia en el adulto mayor. Aumenta la mortalidad en este grupo etario además de asociarse con múltiples comorbilidades y complicaciones que repercuten en la calidad de vida. No existe tratamiento farmacológico específico aprobado, sino que el manejo es con enfoque nutricional y de rehabilitación física. Debido a ser una condición común en medicina general y especializada es necesario tener claro su abordaje. Se realiza una revisión de las guías internacionales y literatura reciente con enfoque en conceptos básicos, tamizaje, diagnóstico y terapéutica con el objetivo de aumentar la sospecha clínica de la patología en la práctica médica diaria para así poder realizar diagnósticos tempranos que ayuden a brindar un manejo integral.

DEFINICIÓN

El término sarcopenia fue descrito por primera vez a finales de los años ochenta como una pérdida progresiva de la masa

muscular esquelética asociada al envejecimiento.

Actualmente se reconoce que no sólo se encuentra una menor cantidad de tejido muscular, sino que también existe un deterioro en la calidad, fuerza y rendimiento muscular. The *International Clinical Practice Guidelines for Sarcopenia* (ICFSR) (1) la define como una enfermedad musculoesquelética asociada a la edad que se destaca por pérdida de la masa muscular y su función. A partir del 2016 la Organización Mundial de la Salud (OMS) incluye a la sarcopenia como enfermedad en su Clasificación Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (CIE) con el código ICD-10-CM (M62.84) (2).

The *European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP2) (3) en su última actualización en 2018 destaca que se asocia con mortalidad, riesgo de caídas, fracturas y disminución de capacidad física. Este grupo utiliza como parámetro primario la cantidad de fuerza muscular. Se reconoce que es el mejor parámetro para predecir efectos adversos en comparación con la masa muscular, además es un indicador de función muscular. El rendimiento físico ayuda a predecir la severidad de la sarcopenia.

CLASIFICACIONES

- **Sarcopenia primaria:** Relacionada con la edad y envejecimiento. No se encuentra ningún otro causante.
- **Sarcopenia secundaria:** Cuando ocurre debido a una enfermedad sistémica principalmente enfermedades que involucren procesos inflamatorios como neoplasias o falla orgánica. Otras causas pueden ser ingesta inadecuada, anorexia y malabsorción.
- **Sarcopenia aguda:** Duración menor a 6 meses. Usualmente relacionada a una enfermedad aguda secundaria,
- **Sarcopenia crónica:** Tiene una duración mayor a 6 meses. Asociado a enfermedades progresivas y crónicas. Representa mayor riesgo de mortalidad.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la enfermedad es de un 6-22% de la población por encima de los 65 años de edad (1), de un 14-38% para aquellos que residen en hogares de adulto mayor y de 10 % de los hospitalizados (2). La evidencia es clara en que la prevalencia aumenta conforme la edad, sin embargo, no parece existir alguna diferencia epidemiológica entre géneros.

ETIOLOGÍA

La sarcopenia es producto de una combinación de causas genéticas, fisiológicas y de factores ambientales.

Es considerada una parte inevitable del envejecimiento, no obstante, el grado de sarcopenia es variable y depende de la

presencia de ciertos factores de riesgo (4).

1. Deficiencia nutricional

Es común la reducción de ingesta de alimentos con la edad, debido a pérdida del sentido del gusto, olfato, pobre salud oral, vaciamiento gástrico lento, niveles elevados de colecistoquinina, demencia, depresión y el ambiente social.

Se cree que la ingesta de proteínas en exceso en la cantidad para mantener el balance del nitrógeno es necesaria, la recomendación es al menos 1.2 g/kg de peso (5). La disminución de la ingesta calórica y de proteínas en la vejez contribuyen a la atrofia muscular y a la severidad de la sarcopenia (6).

2. Estilo de vida sin ejercicio

La inactividad física y el desuso muscular promueve la pérdida de masa muscular y empeora el grado de sarcopenia, siendo el factor de riesgo principal. En adultos mayores sanos, tan solo 10 días de encamamiento resultan en la pérdida de la fuerza en las piernas, potencia y capacidad aeróbica (5).

Una disminución gradual del número de fibras musculares inicia a los 50 años (4), esta disminución de fibras musculares al igual que la disminución de la fuerza es mayor en personas sedentarias en comparación con personas más activas; incluso en atletas profesionales se muestra una disminución gradual, aunque más lenta, en la velocidad y fuerza con el envejecimiento (4).

3. Desequilibrio de hormonas y citoquinas

La pérdida muscular extrema a menudo resulta de una combinación de la

disminución de señales hormonales anabólicas y de un aumento de señales catabólicas mediadas por citoquinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral α (TNF α) y la Interleukina 6 (IL-6), niveles elevados de ambas se han visto presentes en el músculo esquelético de los adultos mayores (4). Evidencia considerable indica que el envejecimiento altera las concentraciones circulantes de hormonas importantes para el desarrollo muscular (6), incluye disminución en la hormona del crecimiento (GH), la testosterona, la hormona tiroidea y el factor de crecimiento similar a la insulina, llevan a la pérdida de masa muscular y fuerza (4). Dos hormonas anabólicas importantes son:

- a) **Testosterona:** estudios indican que el nivel de testosterona libre disminuye aproximadamente un 3% por año entre las edades de 73 y 94 años (6), además disminuye la sensibilidad en los tejidos diana, como el músculo.
- b) **Hormona del crecimiento (GH):** es importante en el crecimiento y mantenimiento de la masa muscular, estudios revelan que los niveles circulantes disminuyen aproximadamente un 50% entre los 20 y 70 años (6).

4. Metabolismo de proteínas

El equilibrio entre la descomposición de las proteínas y las tasas de síntesis es crucial para mantener la masa muscular y los estudios demuestran que existe una relación directa con la sarcopenia, se encontró que la síntesis de proteína muscular mixta se redujo en un 30% con la edad avanzada (6). Las proteínas oxidadas aumentan en el músculo

esquelético con el envejecimiento y llevan a la acumulación de lipofuscina y proteínas reticuladas que se eliminan de forma inadecuada a través del sistema de proteólisis, esto conduce a una acumulación de proteína disfuncional no contráctil en el músculo esquelético, y es parte de la razón por la cual la fuerza muscular disminuye severamente en la sarcopenia (4).

5. Remodelación de la unidad motora

También ocurre una reducción de las células nerviosas motoras responsables de enviar señales del cerebro hacia los músculos conforme a la edad (4). Con estudios de observación microscópica directa, se vio que el número de neuronas motoras en la médula espinal disminuye con el envejecimiento, concomitantemente el aumento del tamaño de las unidades motoras restantes y la pérdida de fibras musculares también se han identificado como factores contribuyentes de sarcopenia (6).

6. Base evolutiva

Las teorías evolutivas implican el fracaso del cuerpo para mantener la masa muscular y función con el envejecimiento, esta hipótesis sugiere que los genes para realizar altos niveles de esfuerzo muscular obligatorio, que eran requeridos para la supervivencia en la época del Paleolítico Tardío, no coinciden con un estilo de vida moderno sedentario (4).

7. Influencias tempranas del desarrollo

El bajo peso al nacer, un marcador de un ambiente precoz deficiente, se asocia con una reducción de la masa muscular y la fuerza en la vida adulta, un estudio demostró que un menor peso al nacer se asocia con una disminución significativa

en la puntuación de fibra muscular (4), lo que sugiere que las influencias del desarrollo en la morfología muscular pueden explicar la asociación entre el bajo peso al nacer y la sarcopenia.

HISTOPATOLOGÍA

La sarcopenia temprana se da por una disminución en el tamaño del músculo y con el tiempo también se produce una reducción en la calidad del tejido muscular. Los cambios se caracterizan por la sustitución de las fibras musculares por tejido adiposo, aumento de la fibrosis, cambios en el metabolismo muscular, estrés oxidativo y degeneración de la unión neuromuscular (4); que, en última instancia, conduce a una pérdida progresiva de la función muscular y a la fragilidad. Estudios en mecanismos moleculares indican que la patogénesis sugiere que la masa y la función muscular normal depende de un balance dinámico entre reguladores positivos (proteínas morfogénicas del hueso (BMP), factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), folistatina (FST), irisina) y negativos (factor de crecimiento transformante β (TGF β), miostatina, activinas A y B, factor de diferenciación del crecimiento (GDF-15) del crecimiento muscular (5).

Cambios histológicos en las fibras musculares revelan que la sarcopenia afecta predominantemente a las fibras musculares tipo II (contracción rápida), mientras que las fibras tipo I (contracción lenta) se ven mucho menos afectadas. El tamaño de las fibras tipo II puede reducirse hasta un 50% en sarcopenia, sin embargo, esas reducciones son moderadas en comparación con las reducciones globales en la masa

muscular (4). Esto se relaciona a que la sarcopenia represente una reducción en el número de fibras musculares como en el tamaño de las fibras.

BIOMARCADORES

En la sarcopenia y la fragilidad física se han propuesto el estudio de biomarcadores, sin embargo, por la variedad de procesos patogénicos que contribuyen al desarrollo y progresión, así como la naturaleza sindrómica de los dos términos y el amplio espectro de fenotipos, conllevan a un reto para la identificación de marcadores biológicos específicos y refleja la ausencia de biomarcadores fidedignos.

Los biomarcadores circulantes más populares son los relacionados a la respuesta inflamatoria (PCR, IL-6 y TNFa), a los parámetros clínicos (Hb, albumina sérica), hormonas (dehidroepiandrosterona, testosterona, factor de crecimiento similar a la insulina 1 y vitamina D), productos del daño oxidativo o antioxidantes (7). Otros utilizados son los telómeros de las células mononucleares en la circulación periférica, el péptido N-terminal procolágeno tipo III (P3NP), el fragmento c-terminal del agrin (CAF), el eHsp72, las miokinas (miostatina, factor inhibidor de leucemia, IL-6, IL-7, factor neurotrófico cerebral, factor similar a la insulina 1, factor de crecimiento fibroblástico 2, proteína relacionada a folistatina 1 e irisina) y la creatinina-D3.

Hasta el momento no se ha encontrado un único marcador biológico que siga confiablemente a las múltiples contribuyentes y fenotipos de la fragilidad física y sarcopenia (7), ya que existen

otros factores contribuyentes como el ambiente, que puede ser el gatillo para iniciar los mecanismos fisiopatológicos.

TAMIZAJE.

La ICFSR (1) recomienda un tamizaje anual a todo adulto por encima de los 65 años y también que se realice en esta población posterior a un evento de salud mayor, como por ejemplo una hospitalización por un infarto agudo miocardio. Se recomienda también tamizar a pacientes que reportan síntomas o signos de sarcopenia los cuales son caídas, debilidad, marcha lenta, dificultar para levantarse de una silla, pérdida de peso y emaciación (8). En la actualidad existen 2 métodos aceptados de tamizaje, los cuales son el cuestionario SARC-F (*A Simple Questionnaire to Rapidly Diagnose Sarcopenia*) (9) y valorar la velocidad de la marcha.

EWGSOP2 y ICFSR recomiendan aplicar el SARC-F. Se puede utilizar a nivel de atención primaria. Se basa en 5 preguntas que reportan los pacientes basados en sus propias percepciones sobre sus limitaciones en ámbitos como capacidad para caminar, levantarse de una silla, subir escaleras, también sobre su experiencia en caídas. Presenta una baja-moderada sensibilidad y alta especificidad. Debido a estar característica, la mayor de cantidad de casos que se captarán serán los severos. Un puntaje ≥ 4 debe incentivar a realizar estudios complementarios (10).

LA ICFSR recomienda también la velocidad de la marcha, aunque se podría considerar más como una herramienta más bien diagnóstica al igual que la fuerza de agarre.

DIAGNÓSTICO

La EWGSOP2 (3) define que sarcopenia es probable si existe baja fuerza muscular y se confirma el diagnóstico si a esto se le añade la comprobación de baja cantidad / calidad muscular. Cuando existen las 3 variables juntas (baja cantidad/calidad muscular, bajo rendimiento físico y baja fuerza muscular) la enfermedad debe ser considerada severa. Ver **TABLA 1**.

Probable sarcopenia	Sarcopenia	Sarcopenia Severa
Baja fuerza muscular	Baja fuerza muscular	Baja fuerza muscular
	Baja cantidad / calidad muscular	Baja cantidad/ calidad muscular
		Bajo rendimiento físico

Nota: Datos adaptados según el consenso europeo para definición y diagnóstico de sarcopenia.
Fuente: Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis

HERRAMIENTAS Y MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Se evalúan todos los componentes de sarcopenia: fuerza muscular y masa / calidad muscular además del rendimiento físico que implica a la severidad de la enfermedad.

Existen muchas técnicas diagnósticas, por lo que se mencionaran y explicaran solo las que tiene mayor evidencia.

- **Fuerza muscular**
 - **Prueba fuerza de agarre de las manos:** barato y simple. Útil en

atención primaria. Predictor de efectos adversos como estadías más largas en hospitales, limitaciones funcionales, mala calidad vida y muerte (8). Para obtener una medida exacta se requiere un dinamómetro calibrado. En caso de no poder realizar la prueba por tener la mano deshabilitada como ocurre en artritis o posterior a un evento cerebrovascular se puede utilizar métodos isométricos con torque en extremidades inferiores. Se define como una fuerza menor a <27 kg en hombres y <16 kg en mujeres (8).

- **Prueba fuerza al levantarse de una silla:** evalúa fuerza muscular de los cuádriceps.

Se evalúa al medir la cantidad de tiempo necesario para que un paciente se levante 5 veces de su asiento desde la posición de sentado sin utilizar las manos como apoyo.

El valor corte es de 15 segundos (8).

Existen otras variantes que evalúan la cantidad de veces que se levanta en un tiempo ya estimado.

Ambas pruebas son recomendadas por múltiples guías.

- **Masa muscular**

Se recomienda el uso del DXA (Dual - energy X-ray absorptiometry) para valorar la cantidad de masa magra (1). La mayoría de guías internacionales recomiendan su uso (1, 2, 8). Una de sus principales limitantes es que no mide la masa muscular del troco y dorso (11) y la

deshidratación afecta su resultado. La resonancia magnética y TAC son el estándar de oro para medir la composición corporal pero debido a su costo, la radiación y dificultad de acceso no son tan útiles en la práctica clínica diaria. Los valores corte diagnósticos del DXA para la masa esquelética apendicular (MEA) son un radio MEA/Altura <7.0 kg/m² en hombres y <6.0 kg/m² en mujeres (8).

Si ninguno de estos 3 métodos está a disposición, se le sugiere al clínico que utilice su juicio médico para valorar la masa muscular. Otra opción es el uso de la impedancia bioeléctrica. También se encuentran los valores antropométricos. La antropometría no es un buen parámetro para masa muscular, aun así, se ha demostrado que la circunferencia de la pantorrilla (valor corte <31 cm) predice supervivencia y rendimiento en adultos mayores (8), por lo cual es una opción para valorar pronóstico en sitios donde no existe ninguna técnica diagnóstica.

El ultrasonido muscular es una técnica que viene en aumento. Permite valorar el grosor muscular, área de sección, grosor de los fascículos y ecogenicidad, esta última refleja la funcionalidad. La pérdida de tejido contráctil e infiltración grasa muscular se muestran como hiperecoicas.

- **Calidad muscular**

Se analizan cambios microscópicos y macroscópicos en la arquitectura y composición muscular. No existe consenso sobre métodos de análisis. Se ha utilizado la resonancia magnética y TAC para evaluar la calidad muscular al determinar por ejemplo infiltración grasa

en musculo. Es un área que se espera tenga gran desarrollo en el futuro.

- **Rendimiento físico**

Su evaluación es una medida objetiva de toda la función corporal relacionada a la locomoción (8).

Se evalúa el sistema nervioso central y periférico además del área muscular. Hay casos donde no es posible obtener una medida certera como por ejemplo pacientes con trastornos de la marcha o balance y demencia.

- **Pruebas de velocidad de la marcha:** Es rápida, segura y confiable. De las más utilizadas. Predice efectos adversos y mortalidad. La más utilizada es la marcha de 4 metros, en donde se mide con tiempo la rapidez. Un corte de velocidad menor a ≤ 0.8 m/s para ambos sexos indica sarcopenia severa (8)
- **Caminata de 400 metros:** Técnicamente difícil de aplicar en atención primaria Se considera diagnóstica si no completa la prueba o dura ≥ 6 min.
- **The Short Physical Performance Battery (SPPB)**
- **Prueba de levanta y anda (the Timed-Up and Go test (TUG))**

Estas últimas dos pruebas, son combinaciones de pruebas de marcha, de levantarse de la silla y balance. La EWGSOP2 y IFCRS recomiendan la prueba de velocidad de la marcha debido a que no ocupa gran espacio para aplicarla y su facilidad técnica, los cuales son aspectos a valorar sobre todo si se está valorando en atención primaria.

Una manera sencilla de abordaje diagnósticos es al realizarla en 4 pasos:

1. **Identificar individuos de alto riesgo:** Con el cuestionario SARC-F o por sospecha clínica debido a sintomatología / signos.
2. **Valorar evidencia de sarcopenia probable:** Con la prueba de fuerza de agarre de la mano o la de levantarse de la silla.
3. **Confirmar diagnóstico:** Evidenciar baja cantidad / calidad muscular con DXA.
4. **Determinar severidad:** Con la prueba velocidad e la marcha (elección), otra opción es la prueba de marcha de 400 metros.

TRATAMIENTO

- **Tratamiento no farmacológico**

Se ha asociado la inactividad física con pérdida de fuerza y masa muscular (4), por lo tanto, un régimen de ejercicios es la piedra angular del tratamiento de la sarcopenia. Ejercicio de resistencia ha demostrado un aumento en la síntesis de proteínas a nivel muscular a corto plazo (12). Entrenamiento de resistencia y fuerza han demostrado ser efectivos para prevención y tratamiento de sarcopenia, en especial el de resistencia que influye en el sistema neuromuscular aumentando las concentraciones y tasa de producción de proteína (13). La intervención con ejercicio debe durar como mínimo 3 meses para lograr un impacto en la función muscular (10).

El uso de suplementos naturales carece de evidencia científica en cuando a eficiencia, interacciones y efectos adversos. Una dieta alta en proteína (1,2–1,6g/kg/día) se recomienda para prevenir sarcopenia asociada a la edad (5). Se debe consumir calorías de 24 a 36 a

kcal/kg/día y mantener los niveles de vitamina D alrededor de 40ng/ml. (14).

- **Tratamiento farmacológico**

Actualmente la United States Food and Drug Administration (FDA) no ha aprobado ningún fármaco para el tratamiento de sarcopenia. En cuanto al uso de hormona del crecimiento este aumenta la síntesis de proteína y masa muscular pero no así la capacidad funcional.

Se ha investigado el uso de testosterona y esteroides anabólicos, sin embargo, han tenido un modesto efecto positivo y su uso es limitado debido a efectos adversos como riesgo elevado de cáncer de próstata en hombres, virilización en mujeres y riesgo cardiovascular aumentado en ambos sexos.

El MT-102 es el primer agente transformante anabólico catabólico, recientemente se ha utilizado en un estudio clínico fase dos para el tratamiento de caquexia en pacientes con cáncer en estadios avanzados. Demostró aumento significativo del peso en pacientes que recibieron 10mg de MT-102 dos veces al día por 16 semanas comparado con una disminución del peso en pacientes que recibieron placebo (15). Se realizó un estudio en el cual se le administró una cardiotoxina a ratones en el músculo tibial anterior y posterior a 19 días de la administración de esta y en tratamiento con Losartan, se demostró que los ratones que recibieron el fármaco tenían mejor arquitectura y menor fibrosis muscular, comparado contra placebo (16). Lo dicho anteriormente es muy interesante ya que puede servir de modelo base para nuevos agentes terapéuticos.

COMPLICACIONES

Sarcopenia se asocia a menudo con una condición médica subyacente, siendo imperativo tratar esta condición de fondo antes de la sarcopenia como tal. La caquexia por ejemplo se caracteriza por una severa pérdida de músculo que va de la mano con enfermedades como cáncer, miocardiopatías, e insuficiencia renal en estadios finales. Se ha definido como un síndrome metabólico complejo con la singularidad de haber pérdida de músculo con o sin pérdida de grasa. La mayoría de pacientes caquécicos son también sarcopénicos, pero no así a la inversa.

La fragilidad es un síndrome geriátrico que resulta del decaimiento de múltiples sistemas fisiológicos, con reserva homeostática disminuida y limitada capacidad para sobrellevar estrés. Esto los predispone a caídas, hospitalización, institucionalización, mortalidad, deterioro cognitivo, y baja red de apoyo. Se identifica por los siguientes elementos: pérdida de peso sin intención, debilidad, marcha lenta, baja actividad física y agotamiento (17). Existe un solape entre fragilidad y sarcopenia, la mayoría de los adultos mayores con fragilidad tienen sarcopenia lo cual sugiere con mecanismo fisiopatológico común.

La obesidad sarcopénica es una condición médica en la que disminución muscular vista en la sarcopenia se asocia a un aumento en la grasa. Tiene una prevalencia que va de 2% a 21,7%, esta variabilidad se explica debido a falta de conocimiento de esta patología por los proveedores de salud, diferencias genéticas, nutrición y estilo de vida (18). La disminución de la masa muscular con aumento de la grasa es esperable en el

proceso de envejecimiento. La presencia de obesidad sarcopénica es un reto diagnóstico debido a que la reducción muscular debido a la edad puede ser independiente del índice de masa corporal.

CONCLUSIÓN

Se debe tener alta sospecha clínica para diagnosticarla, por lo que se recomienda el uso de cuestionario SARC-F. El diagnóstico se basa en comprobar mediante estudios de gabinete y examen físico la pérdida de función y masa muscular. Cada vez se le da mayor énfasis a la valoración de la calidad del

tejido muscular con herramientas como el TAC, US o RMN. Siempre se tiene que valorar el rendimiento físico para definir la severidad. El abordaje diagnóstico mediante los 4 pasos es un método sencillo que ayudará al clínico a mantener un orden mental y valorar la patología desde un punto vista global.

Se han realizado estudios para valorar eficacia de biomarcadores que ayuden al diagnóstico temprano, pero no se ha encontrado ninguno con aplicabilidad clínica. La FDA no ha aceptado ningún fármaco específico, pero si se hace énfasis en ejercicios de resistencia y dieta con mayor ingesta proteica.

REFERENCIAS

1. Dent E, Morley JE, Cruz-Jentoft AJ, Arai H, Kritchevsky SB, et al. International Clinical Practice Guidelines for Sarcopenia (ICFSR): Screening, Diagnosis and Management. *The journal of nutrition, health & aging*. 2018 Nov 22; 22(10): 1148-1161. <https://doi.org/10.1007/s12603-018-1139-9>
2. Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Schneider SM, Zuniga C, Arai H, et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age and Ageing*. 2014 09 21; 43(6): 748-759. <https://doi.org/10.1093/ageing/afu115>
3. Anker SD, Morley JE, von Haehling S. Welcome to the ICD-10 code for sarcopenia. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2016 Oct 17; 7(5): 512-514. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12147>
4. Dhillon RJ, Hasni S. Pathogenesis and Management of Sarcopenia. *Clinics in Geriatric Medicine*. 2017 02; 33(1): 17-26. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2016.08.002>
5. Woo J. Sarcopenia. *Clinics in Geriatric Medicine*. 2017 08; 33(3): 305-314. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2017.02.003>.
6. Yu J. The etiology and exercise implications of sarcopenia in the elderly. *International Journal of Nursing Sciences*. 2015 06; 2(2): 199-203. <https://doi.org/10.1016/j.ijnss.2015.04.010>
7. Calvani R, Marini F, Cesari M, Tosato M, Anker SD, et al. Biomarkers for physical frailty and sarcopenia: state of the science and future developments. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2015 07 07; 6(4): 278-286. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12051>
8. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing*. 2018 09 24; 48(1): 16-31. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>

9. Malmstrom TK, Morley JE. SARC-F: A Simple Questionnaire to Rapidly Diagnose Sarcopenia. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2013 08; 14(8): 531-532. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2013.05.018>
10. Beaudart C, McCloskey E, Bruyère O, Cesari M, Rolland Y, et al. Sarcopenia in daily practice: assessment and management. *BMC Geriatrics*. 2016 Oct 05; 16: 170. <https://doi.org/10.1186/s12877-016-0349-4>
11. Lee D, Shook RP, Drenowatz C, Blair SN. Physical activity and sarcopenic obesity: definition, assessment, prevalence and mechanism. *Future Science OA*. 2016 09; 2(3): FSO127. <https://doi.org/10.4155/fsoa-2016-0028>
12. Yarasheski KE. Exercise, Aging, and Muscle Protein Metabolism. *The Journals of Gerontology Series A*. 2003 Oct 01; 58(10): M918-M922. <https://doi.org/10.1093/gerona/58.10.m918>
13. Roth SM, Ferrell RF, Hurley BF. Strength training for the prevention and treatment of sarcopenia. *The Journal of Nutrition Health and Aging*. 2000; 4(3): 143-155. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10936901>
14. Phillips SM, Chevalier S, Leidy HJ. Protein “requirements” beyond the RDA: implications for optimizing health. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2016 05; 41(5): 565-572. <https://doi.org/10.1139/apnm-2015-0550>
15. Stewart Coats AJ, Srinivasan V, Surendran J, Chiramana H, Vangipuram SRKG, et al. The ACT-ONE trial, a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-finding study of the anabolic/catabolic transforming agent, MT-102 in subjects with cachexia related to stage III and IV non-small cell lung cancer and colorectal cancer. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2011 Oct 16; 2(4): 201-207. <https://doi.org/10.1007/s13539-011-0046-2>
16. Burks TN, Andres-Mateos E, Marx R, Meijas R, Van Erp C, et al. Losartan Restores Skeletal Muscle Remodeling and Protects Against Disuse Atrophy in Sarcopenia. *Science Translational Medicine*. 2011 05 11; 3(82): 82ra37-82ra37. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3002227>
17. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *The Lancet*. 2013 03; 381(9868): 752-762. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)62167-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(12)62167-9)
18. Waters DL, Baumgartner RN. Sarcopenia and Obesity. *Clinics in Geriatric Medicine*. 2011 08; 27(3): 401-421. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2011.03.007>

Actualización en los puntos clave de la endometriosis

Updates on the highlights of endometriosis



¹Dra. Nathaniela María Ulett Araya

Hospital La Católica, San José, Costa Rica

nat.ulett@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0001-7769-3288>

RECIBIDO

CORREGIDO

ACEPTADO

15/03/2019

28/03/2019

10/04/2019

RESUMEN

La endometriosis es un desorden ginecológico caracterizado por el desarrollo de tejido endometrial fuera del útero. Es una enfermedad común, que induce una respuesta inflamatoria que más adelante podrá mediar una gran gama de síntomas, entre los que comunmente se destacan, dolor e infertilidad. Se desconoce la causa exacta de la endometriosis, pero se sabe que hay factores de riesgo conocidos para su aparición, como la menarca más temprana y la base genética que expone mayor riesgo con familiares de primer grado afectados. Sobre la etiología, se habla mayormente sobre la teoría de la menstruación retrógrada, la teoría de la metaplasia celómica y la de diseminación linfática o vascular. Para establecer el diagnóstico, la laparoscopia diagnóstica se continúa visualizando como el estándar de oro, aunque hay muchos otros métodos de imagen que nos pueden ser de gran utilidad en la evaluación. Finalmente, para ofrecer un tratamiento adecuado a las pacientes, a pesar de que cada día aparecen más opciones, es necesario individualizar la elección según las características, tolerabilidad y necesidades de cada una. Por lo anterior, existen diferentes tratamientos como: no hormonales, medicamentos hormonales convencionales, quirúrgicos y los emergentes.

PALABRAS CLAVES: dolor pélvico; dismenorrea; endometrio; estrógenos; infertilidad.

ABSTRACT

Endometriosis is a gynecological disorder characterized by the development of endometrial tissue outside of the uterus. It is a common disease, which induces an inflammatory response that can later mediate

¹Médico general, graduada de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED). Código médico:15237
nat.ulett@gmail.com



a wide range of symptoms, among which there commonly stands out, pain and infertility. The exact cause of endometriosis is unknown, but yet there are some known risk factors for its outcome, such as the earlier menarche and the genetic basis that exposes greater risk with affected first-degree relatives. Regarding the etiology, there is more to talk about the theory of retrograde menstruation, the theory of coelomic metaplasia and the lymphatic or vascular dissemination. To establish the diagnosis, the diagnostic laparoscopy is still visualized as the gold standard, although there are many other imaging methods that can be really useful during the evaluation. Finally, to offer an appropriate treatment to the patients, despite the fact that more options come up every day, the choice must be individually customized according to the characteristics, tolerance and needs of each patient. For the above, there are different treatments such as: non-hormonal, conventional hormonal drugs, surgical and emerging.

KEYWORDS: dysmenorrhea, endometrium; estrogens; pelvic pain; infertility.

INTRODUCCIÓN

La endometriosis es una patología ginecológica frecuente, crónica, inflamatoria, estrógeno-dependiente, que se caracteriza por la proliferación de glándulas endometriales funcionales y estroma fuera de la cavidad uterina (Asghari S, 2018) (Hogg S, 2018) (Patel B, 2018). Este tejido ectópico induce al sangrado, la inflamación crónica y la fibrosis, que resultan en la formación de nódulos endometriales y adhesiones (Tomassetti C, 2018). Asimismo, se presenta resistencia a la progesterona y reducción general de sus receptores (Clemenza S, 2018). Todo esto posteriormente mediará el desarrollo de la sintomatología.

Las localizaciones más frecuentes son el peritoneo pélvico (endometriosis superficial), el ovario; con una frecuencia de 31-44% en todo el conjunto de las mujeres (en su mayoría presentándose

como endometriomas) (Chauvet P, 2017) y el espacio retroperitoneal, pudiendo provocar lesiones parietales de los órganos pélvicos.

El objetivo del presente artículo de revisión es dar a conocer de manera integral una de las patologías más frecuentes de las mujeres en nuestro medio, pero con muchos desafíos; desde la comprensión de su fisiopatología hasta la prescripción del tratamiento adecuado para cada caso. Consiste en darle énfasis a los conceptos más novedosos hasta el momento y que explican de manera más precisa cada tópico, para así comprender mejor la enfermedad.

EPIDEMIOLOGÍA

La medición precisa de la prevalencia e incidencia es difícil, debido a que se requiere de la visualización quirúrgica para realizar un diagnóstico definitivo de la enfermedad (4,7). Pese a esto, la prevalencia se estima entre un 2 a 10% en

mujeres en edad fértil y hasta en un 35-50% de las mujeres que experimentan dolor o infertilidad (1,8). El pico de incidencia usualmente se presenta entre los 25 y 35 años de edad, aunque también puede afectar a mujeres más jóvenes o hasta posmenopáusicas que presenten dolor pélvico.

Para su estudio, se ha propuesto la clasificación de la endometriosis en tres subgrupos o fenotipos, que son: endometriosis superficial peritoneal, endometriomas ovaricos y endometriosis profunda (9). Se habla de esta última estancia cuando se produce una invaginación bajo el peritoneo, que supere los 5mm de profundidad (10). La endometriosis profunda, precisamente afecta al 1% de las mujeres en edad reproductiva y se considera de las formas más severas e incapacitantes de esta enfermedad. Puede llegar a comprometer desde el septo recto vaginal y los ligamentos uterosacros, hasta el fondo de saco vaginal posterior, recto y estructuras abdominales como uréteres, intestinos y vejiga; más comúnmente (9,11).

FACTORES DE RIESGO

Para A pesar de que no se conoce con exactitud la causa de la endometriosis, sí se sabe que hay varios aspectos que pueden influir en su aparición. La tendencia actual hacia la menarca cada vez más temprana y el retraso en la edad de inicio de la paridad, ha ocasionado un mayor número de ciclos menstruales y ovulaciones y por lo tanto exposición prolongada a estrógenos endógenos y a mayor cantidad de menstruaciones retrógradas (se comentará más adelante); incrementando el riesgo de endometriosis (7,3). Los ciclos menstruales más cortos

(menores a 26 días), que se presentan especialmente en la adolescencia; y el bajo peso al nacer, también se han asociado con tasas más altas de endometriosis (7).

Además existe un componente genético que se ha investigado y se ha estimado en un 51% sus probabilidades de ser heredado. Se habla con mayor frecuencia de un locus en el cromosoma 7p15.2 que se ha ligado con endometriosis en mujeres de ascendencia Europea, que se asocia más a la enfermedad moderada-severa (2). También existe una base genética, que expone mayor riesgo de endometriosis a aquellas mujeres con familiares de primer grado afectados, con un aumento en la prevalencia de un 6 a un 9% y hasta 15% para la presentación de enfermedad severa (12). De manera similar, se han hecho observaciones de concordancia de endometriosis en gemelas, en las que se ha encontrado que la edad de aparición de los síntomas y la prevalencia de la endometriosis son bastante similares (2).

Así, en varias ocasiones se ha lanzado el supuesto de que la dioxina y la exposición completa a la radiación pueden tener efectos genómicos y epigenéticos en relación con el desarrollo de la endometriosis (12,11). Se ha especulado mucho sobre este tema, pero aún no se tiene un panorama bien claro.

Se ha visto que la etnia tiene un papel importante en los factores de riesgo, pues en las mujeres Asiáticas es más prevalente la endometriosis, mientras que en las mujeres Africanas se presenta con menor frecuencia, en comparación con las mujeres caucásicas (2).

Asimismo, hay estudios que muestran que la exposición al dietilestilbestrol (DES) in útero influencia potencialmente

la aparición de la endometriosis al alterar la exposición de los receptores estrogénicos, aumentar la menstruación retrógrada y causar disfunción del sistema inmune (7).

La lactancia prolongada y los embarazos se consideran factores protectores; así como hay algunos estudios que arrojan que el consumo de verduras, frutas y ácidos grasos omega-3 de cadena larga se asocian con disminución del riesgo de endometriosis, pero falta más evidencia para afirmarlo (7,3).

ETIOLOGÍA

Hay muchas teorías sobre la etiología de la endometriosis, pero aún no hay un mecanismo definido y acordado. La teoría más utilizada y popular para explicar las lesiones o implantes peritoneales es la Teoría del Trasplante Retrógrado de Sampson, también conocida como teoría de la implantación o de la menstruación retrógrada. En esta se expone que las células del endometrio se conducen por las trompas de Falopio en dirección retrógrada, mediante reflujo, durante la menstruación, llegan hasta la pelvis y se instalan en las superficies serosas de esta (1,2). La evidencia que apoya esta teoría se basa en que las mujeres afectadas usualmente presentan mayores cantidades de sangre en reflujo durante las menstruaciones, en comparación con las que no presentan endometriosis (3). Pero se sabe que hasta 90% de las mujeres pueden tener menstruación retrógrada; y solo el 15% de estas tiene endometriosis confirmada (2). Por lo que, esta incongruencia asociada a la presentación de endometriosis en sitios

extra pélvicos, nos manda a considerar otras teorías.

La teoría de la metaplasia celómica o la teoría de Robert Meyer, consiste en una transformación metaplásica de las células que recubren el peritoneo visceral-abdominal; en tejido endometrial, por estímulo hormono-ambiental (1-3). Ha tenido aceptación para casos de endometriosis en ausencia de menstruación, como en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas.

Otra de las teorías que se analiza es la teoría embrionaria Mulleriana, donde se propone que la endometriosis se basa en una alteración de las estructuras del tracto genital durante la organogénesis; y esto permite que haya tejido endometrial fuera de la cavidad uterina, expresando estrógenos y CA-125 (2,3).

La teoría de la diseminación vascular o linfática explica los implantes de endometriosis en sitios extra pélvicos, como nódulos linfáticos abdominales, pulmón, pleura y cerebro, pero falla en que no explica las lesiones pélvicas comunes (3). Si se habla de trasplante directo, se puede evidenciar en alguna intervención quirúrgica pélvica, cuando se descubre endometriosis en cicatrices abdominales.

Asimismo, se han planteado otras hipótesis reportadas en la literatura. Por ejemplo, la teoría de las células madre; que se dice que se trata de células indiferenciadas con la capacidad de regenerar en depósitos endometriales (3), la teoría de la disfunción inmune; en la que por enfermedad autoinmune hay mayor inflamación y eliminación deficiente de desechos de menstruación, con promoción del endometrio ectópico, entre otras (2).

Es probable que la causa sea una combinación de estas teorías.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

El dolor en forma de dismenorrea secundaria, dolor pélvico generalizado y dispareunia; es de los síntomas más comunes (1,2,11). Incluso se podría decir que el dolor pélvico cíclico y la infertilidad son los síntomas clásicos de la endometriosis. La dismenorrea secundaria comienza generalmente de 36 a 48 horas antes del inicio de la menstruación; y se puede presentar como dolor sordo o dolor pélvico severo, de manera unilateral o bilateral. Además puede irradiarse a la espalda baja, las piernas y la ingle. Se acompaña de incapacidad para cumplir con las actividades de la vida diaria (absentismo profesional o académico) y muchas veces obliga a solicitar asistencia a los servicios de urgencias pues los analgésicos de primer nivel no lo alivian (11). Se presenta sangrado uterino anormal en 15 a 20% de las pacientes con endometriosis y usualmente es en la forma de manchado premenstrual o menorragia. La dispareunia traduce una afectación de los ligamentos uterosacros, muchas veces por endometriosis profunda. Con menor frecuencia, pero de igual manera problemáticos, son los síntomas relacionados con el aparato gastrointestinal y urinario, como el dolor abdominal cíclico, diarrea o estreñimiento intermitente, poliuria, disuria, hematuria, entre otras (1,2,11). Se estima que aproximadamente un 20% de las mujeres con endometriosis presentan de manera conjunta, síndrome del intestino irritable, migrañas y cistitis (2). Otra de las manifestaciones, aunque menos

frecuente, es el neumotórax espontáneo recurrente o también llamado catamenial, que se presenta típicamente durante la menstruación cuando hay implantes endometriales en pleura (11).

La mayoría del tiempo se toma entre 5 a 10 años desde el inicio de los síntomas hasta el momento del diagnóstico confirmado de endometriosis; con una media establecida en 7,5 años (1,2,11,13). El retraso puede deberse a que muchas mujeres minimizan la gravedad de sus síntomas y deciden consultar y manifestarlos hasta que la infertilidad comienza a afectarles. En muchas ocasiones también puede deberse al desafío de diferenciar las causas de la dismenorrea, utilizando tratamiento empírico por largos períodos con respuesta parcial; así como algunos otros casos de mujeres que fueron sometidas a laparoscopías a edades muy tempranas o durante los inicios de la enfermedad y en las que no se reportó endometriosis; sin embargo pudo haber sido precoz para expresarse completamente en dicho momento (2).

Además de una historia clínica dirigida, es muy importante la exploración física, con examen abdominal y pélvico. Se deben identificar algunos signos que se asocian con enfermedad profunda, estos incluyen la hipersensibilidad al movimiento uterino, movilidad disminuida de los órganos pélvicos, nódulos sensibles en el fórnix posterior, engrosamiento palpable de los ligamentos uterosacros o desplazamiento lateral del cérvix; así como podría tratarse de algún endometrioma, que sería palpable como una masa anexial (2). A la especuloscopia, ocasionalmente se pueden notar lesiones azuladas en mucosa vaginal o en el cérvix. Ante cualquier hallazgo sugestivo de

enfermedad profunda se deben completar estudios y referir a la paciente a un centro de primer o segundo nivel, con especialistas para continuar manejo.

DIAGNÓSTICO

Hay muchas vías por las que se puede diagnosticar o fallar en el diagnóstico de la endometriosis. Algunas mujeres se diagnostican por dolor pélvico, dismenorrea o dispareunia; mientras que otras se diagnostican durante la evaluación por infertilidad, o bien, de manera incidental mediante la observación directa de las lesiones durante procedimientos quirúrgicos pélvicos no relacionados (7).

No es difícil cometer errores si se intenta establecer un diagnóstico a partir de la sintomatología de la paciente. Incluso se sabe que la gravedad de la enfermedad no está relacionada con el número y la intensidad de los síntomas, pues las mujeres con enfermedad avanzada podrían tener molestias escasas o nulas, mientras que las que presentan enfermedad mínima o leve pueden llegar a presentarse con dolores incapacitantes (11).

Los métodos de estudio con imágenes son una herramienta que puede ser útil en algunos casos para la evaluación de la endometriosis y su extensión. La ecografía pélvica es el método de primera línea para la búsqueda de una endometriosis pélvica ante la sospecha, se debe efectuar por vía supra púbrica y endovaginal (2,10,11). Permite identificar endometriomas ováricos y se puede utilizar además antes de decidir un método quirúrgico; presenta la ventaja de ser de los instrumentos con menor costo,

pero el inconveniente de ser operador dependiente (13). La resonancia magnética abdomino-pélvica se utiliza como método de exploración subsiguiente que permite explorar quistes ováricos endometriósicos y la endometriosis profunda (2,10). La ecoendoscopia rectal es una muy adecuada técnica para observar implantes endometriósicos rectosigmoideos, con una sensibilidad de alrededor del 90% y una especificidad de hasta el 100% (10).

El gold standard sigue siendo la laparoscopia diagnóstica, practicando un enfoque sistemático, en búsqueda de adherencias y evaluando la movilidad pélvica; con inspección clara de ovarios, trompas, ligamentos uterosacros, fondo de saco de Douglas, pliegue uterovesical, rectosigmoideo y apéndice (2,7). La experiencia del especialista resulta muy importante para la identificación y el diagnóstico correcto a partir de la inspección visual, con sensibilidad reportada de 94 a 97% y especificidad de entre 77 y 85%. La endometriosis de tipo superficial suele aparecer típicamente como quemaduras o vesículas de color rojo-marrón, o fuego, con una cierta distorsión anatómica. En los casos más severos, hay más nódulos y placas y la distorsión anatómica es cada vez más evidente (2).

Sin embargo, la laparoscopia diagnóstica plantea el inconveniente de tratarse de un método quirúrgico, por lo que generalmente se decide en un marco preciso, ya sea por tratamiento de infertilidad, síntomas dolorosos, quiste de ovario u otros (2).

Actualmente no hay marcadores en suero que puedan diagnosticar o medir la actividad de la enfermedad en la

endometriosis. El CA-125 puede verse elevado en enfermedad severa, sin embargo la sensibilidad es muy baja y por lo tanto, no se utiliza de rutina (13,2).

TRATAMIENTO

Las opciones terapéuticas siempre se deben individualizar en función de la paridad y los deseos de fertilidad de la paciente, la etapa de la enfermedad y los síntomas que se presentan, la edad, las cirugías previas y las preferencias de la paciente (8). Usualmente, lo que se busca es maximizar el uso del tratamiento médico mientras se evita el empleo repetido de cirugías.

En cuanto al tratamiento médico, las drogas que actualmente se utilizan de primera línea para la endometriosis sintomática actúan reduciendo el flujo sanguíneo al útero y bloqueando la función ovárica; esto mediante la creación de un ambiente hipoestrogénico (14).

Se crea una especie de menopausia iatrogénica (5). Aquí se incluyen los anticonceptivos orales combinados (ACO) y las progesteronas, que precisamente poseen la ventaja de estar clasificados dentro del grupo de los tratamientos de bajo costo (14). Lo que se desea con estos fármacos es bloquear la secreción de estrógenos y la actividad de los receptores estrogénicos; así como la activación de los receptores de progesterona.

Debido a que la respuesta de cada individuo a cada droga puede ser distinta, se ha propuesto iniciar de manera gradual; esto significa comenzar con los ACO o las progesteronas de bajo costo y avanzar a otros medicamentos en caso de intolerancia o ineficacia (14). La idea con estos es lograr un control de la

enfermedad, pues no ofrecen una cura. Sin embargo, poseen el inconveniente del efecto contraceptivo en mujeres que buscan concebir.

Si fracasa el tratamiento con estrógenos-progestágenos o en caso de que exista alguna contraindicación, se puede plantear la inyección de agonistas de la GnRH o el tratamiento con danazol. Los agonistas de la GnRH se pueden utilizar de entrada, pero aún no han demostrado ser más eficaces que los estrógenos-progestágenos. Estos lo que crean es, un ambiente hipoestrogénico dosis-dependiente, para inhibir la producción de células endometriales.

Aunque la mayoría del tiempo es posible controlar el dolor y los síntomas producidos por la endometriosis mediante tratamiento médico; hay un remanente de pacientes que pueden permanecer sintomáticas a pesar de la dosificación adecuada de medicamento (8). Para este grupo, la cirugía es la opción siguiente. Puede abarcar desde la laparoscopia simple para el tratamiento superficial, endometriomas o para las lesiones excluidas, hasta procedimientos complejos que incluyen adherenciólisis extensa, ureterólisis, resección parcial de intestino o de vejiga, resección de uréteres u otra que se requiera según el sitio afectado o bien, para tratar la endometriosis profunda.

En general, la evidencia muestra que posterior a un tratamiento quirúrgico por endometriosis, la calidad de vida progresa (principalmente en los casos de endometriosis profunda y endometriosis intestinal) en cuanto a mejoría de síntomas y tratamiento de infertilidad (8). Todavía se requieren más estudios para determinar el impacto en los pacientes con enfermedad mínima solamente. No

obstante, se debe seguir asesorando a cada paciente sobre las opciones de tratamiento, los riesgos y beneficios del procedimiento quirúrgico; teniendo en cuenta las necesidades individuales de cada una.

Después de la cirugía de una endometriosis profunda o de un endometrioma, los estrógenos-progestágenos o los macroprogestágenos pueden disminuir el riesgo de recidiva (15). Estos tratamientos son anticonceptivos y causarán una amenorrea, deben continuarse si no se desea un embarazo, a excepción de los agonistas de la GnRH, cuya prescripción se limita a 6 meses, según lo dictado por The USA Food and Drug Administration (FDA) (3,6). Si se desea tener un embarazo, los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) son los únicos fármacos indicados hasta el momento, como analgesia, asociado a la endometriosis (4,15).

Los tratamientos médicos que se consideran emergentes, como los antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERMs por sus siglas en inglés), los moduladores selectivos de los receptores de progesterona (SPRMs), los inhibidores de aromatasa, los inmunomoduladores y los anti androgénicos son drogas muy prometedoras (5,15). Sin embargo, algunas manifiestan muchos efectos secundarios, otras presentan la mayoría de estudios en animales y no así en mujeres y algunas otras no han demostrado superioridad (14). Por lo tanto, aún faltan más estudios

individuales y comparativos para ponerlos en la práctica diaria.

CONCLUSIÓN

El diagnóstico de endometriosis no es inusual, al contrario, se realiza en una cantidad considerable de mujeres, la mayoría de estas en edad fértil y con una serie identificada de factores de riesgo modificable y no modificable. La presentación clínica es muy diversa y algunos signos son de mucha utilidad para no demorar la evaluación inicial por endometriosis, mientras que el apoyo en los estudios de imagen la mayoría del tiempo es productivo.

A pesar de que se han planteado tantas teorías para explicar su etiología y ninguna se ha podido probar como definitiva, parece más favorable apegarse a la idea de que realmente se trata de una asociación de todas estas y no una sola que explique todas las presentaciones.

Con frecuencia las pacientes no consumen los tratamientos adecuados, ya sea por ansiedad ante los posibles efectos secundarios, por deseos de embarazo o porque consultan cuando la enfermedad está más evolucionada y les ofrecen pocas opciones conservadoras. Es bien sabido que esto afecta de manera importante en su calidad de vida. Se espera que la investigación futura sobre los mecanismos patológicos de la endometriosis pueda permitir llegar al medicamento ideal, ese que induzca la regresión de las lesiones, proporcione el alivio del dolor y a su vez permita la concepción; al mismo tiempo que disminuya la recurrencia a las cirugías para tratar estos casos.

REFERENCIAS

1. Asghari S, Valizadeh A, Aghebati-Maleki L, Nouri M, Yousefi M. Endometriosis: Perspective, lights, and shadows of etiology. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018 Oct; 106: 163-174. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.06.109>
2. Hogg S, Vyas S. Endometriosis update. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*. 2018 03; 28(3): 61-69. <https://doi.org/10.1016/j.ogrm.2017.12.003>
3. Patel BG, Lenk EE, Lebovic DI, Shu Y, Yu J, Taylor RN. Pathogenesis of endometriosis: Interaction between endocrine and inflammatory pathways. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2018 07; 50: 50-60. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.01.006>
4. Tomassetti C, D'Hooghe T. Endometriosis and infertility: Insights into the causal link and management strategies. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2018 08; 51: 25-33. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.06.002>
5. Clemenza S, Sorbi F, Noci I, Capezzuoli T, Turrini I, Carriero C, Buffi N, Fambrini M, Petraglia F. From pathogenesis to clinical practice: Emerging medical treatments for endometriosis. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2018 08; 51: 92-101. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.01.021>
6. Chauvet P, Gremeau A, Roman H, Canis M, Rabischong B, Pouly J, Bourdel N. Cirugía de la endometriosis anexial. *EMC - Ginecología-Obstetricia*. 2017 06; 53(2): 1-11. [https://doi.org/10.1016/s1283-081x\(17\)84286-7](https://doi.org/10.1016/s1283-081x(17)84286-7)
7. Shafir A, Farland L, Shah D, Harris H, Kvaskoff M, Zondervan K, Missmer S. Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2018 08; 51: 1-15. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.06.001>
8. Arcoverde FVL, Andres MDP, Borrelli GM, Barbosa PDA, Abrão MS, Kho RM. Surgery for Endometriosis Improves Major Domains of Quality of Life: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2019 02; 26(2): 266-278. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2018.09.774>
9. Leone Roberti Maggiore U, Inversetti A, Schimberni M, Viganò P, Giorgione V, Candiani M. Obstetrical complications of endometriosis, particularly deep endometriosis. *Fertility and Sterility*. 2017 Dec; 108(6): 895-912. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.10.035>
10. Thomassin-Naggara I, Fedida B, Ballester M, Bazot M, Daraï E. Diagnóstico por imagen de la endometriosis pélvica. *EMC - Ginecología-Obstetricia*. 2017 09; 53(3): 1-10. [https://doi.org/10.1016/s1283-081x\(17\)85962-2](https://doi.org/10.1016/s1283-081x(17)85962-2)
11. Sauvanet E, Petit E, Mephon A. Endometriosis genital y extragenital. *EMC - Tratado de Medicina*. 2018 06; 22(4): 1-8. [https://doi.org/10.1016/s1636-5410\(18\)41301-3](https://doi.org/10.1016/s1636-5410(18)41301-3)
12. Gordts S, Koninckx P, Brosens I. Pathogenesis of deep endometriosis. *Fertility and Sterility*. 2017 Dec; 108(6): 872-885. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.08.036>
13. DF, Flores I, Waelkens E, D'Hooghe T. Noninvasive diagnosis of endometriosis: Review of current peripheral blood and endometrial biomarkers. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2018 07; 50: 72-83. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.04.001>
14. Vercellini P, Buggio L, Frattaruolo MP, Borghi A, Dridi D, Somigliana E. Medical treatment of endometriosis-related pain. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2018 08; 51: 68-91. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.01.015>
15. Azoulay C, Bardy C, Lasserre M, Brun J. Tratamientos farmacológicos de la endometriosis (a excepción de la adenomiosis). *EMC - Ginecología-Obstetricia*. 2018 03; 54(1): 1-15. [https://doi.org/10.1016/s1283-081x\(18\)88083-3](https://doi.org/10.1016/s1283-081x(18)88083-3)



Actualización en patología trofoblástica gestacional: mola hidatiforme y neoplasias

Update in gestational trophoblastic pathology: hydatidiform mole and neoplasias



¹Dra. Andrea Espinoza Artavia

Investigadora independiente, San José, Costa Rica

a.espinozaartavia@gmail.com.

 <https://orcid.org/0000-0001-5512-2177>

²Dra. Roxana Fernández Vaglio

Investigadora independiente, San José, Costa Rica

rox.fernandez.vaglio@gmail.com.

 <https://orcid.org/0000-0003-2780-7560>

³Dra. Thania Solar Del Valle

Investigadora independiente, San José, Costa Rica

thania.solar@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0001-5693-8725>

RECIBIDO

CORREGIDO

ACEPTADO

17/03/2019

30/03/2019

08/04/2019

RESUMEN

La enfermedad trofoblástica gestacional está compuesta por una gama de patologías poco comunes asociadas al embarazo, que van desde benignas hasta malignas. Es importante realizar un diagnóstico oportuno mediante el uso de ultrasonido; apoyándose con estudios de laboratorio y gabinete, estudios histológicos y moleculares. En términos generales, el tratamiento de la enfermedad molar premaligna va a consistir en la evacuación uterina. El uso de quimioterapéuticos y de intervenciones quirúrgicas, en conjunto con el uso de radioterapia, podría llegar a tener un papel importante en el tratamiento tanto de estas como de las enfermedades trofoblásticas neoplásicas. La hormona gonadotropina coriónica humana es un biomarcador crucial para medir la progresión, respuesta a tratamiento y seguimiento de estas enfermedades. Gracias a la implementación de mejoras en el diagnóstico y tratamiento, la presentación clínica y morbilidad de las enfermedades ha cambiado conforme pasan los años.

PALABRAS CLAVE: mola hidatiforme; enfermedad trofoblástica gestacional; neoplasias trofoblásticas; coriocarcinoma; tumor trofoblástico localizado en la placenta.

¹Médico general, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR). Código médico: 15174
a.espinozaartavia@gmail.com.

²Médico general, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR). Código médico: 15160
rox.fernandez.vaglio@gmail.com.

³Médico general, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR). Código médico: 15161
thania.solar@gmail.com

ABSTRACT

Gestational trophoblastic disease is composed of a range of rare pathologies associated with pregnancy, ranging from benign to malignant. It is important to make an opportune diagnosis through the use of ultrasound; supported with laboratory and imaging studies, histological and molecular studies. In general terms, the treatment of pre-malignant molar disease will consist of uterine evacuation. The use of chemotherapeutic and surgical interventions, together with the use of radiotherapy, could have an important role in the treatment of this entities as well as for the neoplastic trophoblastic diseases. The hormone human chorionic gonadotropin is a crucial biomarker to measure the progression, response to treatment and follow-up of these diseases. Thanks to the implementation of improvements in diagnosis and treatment, the clinical presentation and morbidity of the diseases has changed as the years go by.

KEYWORDS: hydatidiform mole; gestational trophoblastic disease; trophoblastic neoplasms; choriocarcinoma; trophoblastic tumor, placental site.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad trofoblástica gestacional (ETG) se origina de tejido placentario anormal y consiste en una serie de patologías asociadas al embarazo que se pueden dividir en benigna, premaligna y maligna. En condiciones normales, el tejido trofoblástico sano invade el endometrio y desarrolla una rica vasculatura, lo que eventualmente se conformaría en lo que conocemos como placenta.

En la ETG los mecanismos de regulación fallan, lo que produce tumores altamente invasivos, metastásicos y muy vascularizados (1). Esta patología es más común en Asia y Latinoamérica (2). Histológicamente, incluye las formas premalignas como la mola hidatiforme parcial y completa, así como el conjunto de neoplasias trofoblásticas gestacionales (NTG), entre las cuales se

encuentran la mola invasiva, el coriocarcinoma, el tumor trofoblástico de sitio placentario (TTSP) y el tumor trofoblástico epiteliode (TTE). Actualmente, con la mejoría y avance de las estrategias diagnósticas, terapéuticas y de seguimiento, la mayoría de mujeres afectadas por estas patologías pueden alcanzar la curación si se realiza un manejo adecuado (3). Al ser una patología más común en nuestro medio, esta revisión se basa en bibliografía reciente para poder ser implementada por profesionales de salud y promover el diagnóstico temprano de estas patologías.

Asimismo, se espera descubrir los faltantes en el conocimiento e investigación actual, a manera de motivar a todos los profesionales a seguir realizando aportes para el manejo de las mismas.



MATERIALES Y MÉTODOS

Para la elaboración de esta revisión, se buscó bibliografía reciente en Pubmed con los términos “enfermedad”, “trofoblástica” y “gestacional”. La búsqueda se enfocó en asociar dichos términos. Se tomó en cuenta el uso de bibliografía tanto en inglés como en español. Se dará prioridad a la patología premaligna y maligna, por lo que la patología benigna no es realmente de interés para esta revisión.

PATOLOGÍA MOLAR PREMALIGNA: MOLA HIDATIFORME PARCIAL Y COMPLETA

- **Epidemiología**

La incidencia de mola hidatiforme presenta gran variabilidad según la localización geográfica, pero en la mayoría del mundo la incidencia va a ser de aproximadamente 1 por cada 1000 embarazos (4). Sin embargo, a nivel mundial ha ocurrido una disminución gradual en la incidencia de esta patología, que se estima podría deberse a cambios nutricionales. Aproximadamente el 80% de las ETG serán por mola hidatiforme (5).

- **Factores de riesgo**

Los dos factores de riesgo clínicos más importantes para desarrollar un embarazo molar, son los extremos de edad reproductiva en las mujeres (<15 o >45 años) y el antecedente de un embarazo molar previo. El riesgo en mujeres menores de 15 años es hasta 20 veces mayor. Posteriormente, la incidencia vuelve a aumentar de forma progresiva a los 35 años, con 5-10 veces más riesgo

luego de los 45 años de presentar mola, y un riesgo 200 veces mayor en mujeres con 50 años o más respecto a mujeres entre los 20 y 35 años. Esto al mismo tiempo se asocia a un incremento en la necesidad de tratamientos quimioterapéuticos posteriores (3, 6, 7).

El riesgo de desarrollar un segundo embarazo molar tras uno previo es de 1-2%, mientras que el riesgo de un tercer embarazo molar tras dos embarazos molares previos es de hasta un 25%. A los pacientes que presentan estos factores de riesgo, se les debe realizar un ultrasonido durante el primer trimestre para evaluar la cavidad uterina (6).

Un estudio transversal publicado en el 2016, con 255 embarazos molares y más de 105.000 nacimientos vivos, demostró que la etnia o raza es un factor de riesgo determinante para el desarrollo de una mola, ya sea completa o parcial. En dicho estudio las mujeres asiáticas presentaron el mayor riesgo de desarrollar una mola completa, en comparación a mujeres blancas, hispanas y afroamericanas. Las mujeres blancas presentaron el mayor riesgo de desarrollar mola parcial (8).

El uso de píldoras anticonceptivas también se ha visto relacionado con un aumento en el riesgo de embarazo molar, el cual aumenta progresivamente de acorde al tiempo de consumo de las mismas (2).

También existe una asociación entre el desarrollo de mola completa con la deficiencia de caroteno (3). La menarca tardía, el flujo menstrual ligero, la paridad, el grupo sanguíneo, la edad paterna, el fumado y el consumo de alcohol han mostrado asociaciones en ciertos estudios, sin embargo, su relación aún es poco clara (2).

Estudios genéticos recientes han demostrado mutaciones a nivel de cromosomas, (NLRP7 en el cromosoma 19q13 y KHDC3L en el cromosoma 6), que se han visto implicadas en formas familiares recurrentes de mola hidatiforme. Esta forma familiar consiste en un desorden autosómico recesivo causante de molas completas (2).

- **Patogénesis**

Las molas hidatiformes se producen por una gametogénesis y fertilización anormal, de forma más frecuente en los extremos de la vida reproductiva. La progresión de la mola hidatiforme completa y parcial hacia una NTG ocurrirá en un 15-20% y un 0,5-5% respectivamente (3).

Un 80-90% de las molas completas son el resultado de la fertilización de un óvulo vacío por un espermatozoide haploide, el cual posteriormente duplica sus cromosomas. Citogenéticamente las molas completas son diploides, y un 95% tienen un patrón cromosómico paternal homólogo 46 XX (es decir, con ambas "X" provenientes de descendencia paterna). En el resto de los casos, un óvulo vacío es fertilizado por 2 espermatozoides haploides, lo que resulta en un cariotipo 46 XX o 46 XY (2, 3, 6). En el caso de las molas parciales, un óvulo haploide es fertilizado por 2 espermatozoides. La mayoría de molas parciales presentan un cariotipo triploide, de descendencia tanto paterna como materna, resultando en un cariotipo 69 XXY, XXX y en pocos casos XYY (2, 6).

La mola completa consiste en vellosidades hidrópicas o vesículas semi-transparentes de distintos tamaños, en ausencia de tejido placentario normal. Al inicio pueden tener mínimos o nulos

cambios a nivel de vellosidades. Histológicamente, las molas completas tienen formación florida de cisternas, proliferación trofoblástica y ausencia de partes fetales. La atipia citológica y las figuras mitóticas son también comunes. En el primer trimestre, las vellosidades pueden tener una apariencia polipoide distintiva con estroma anormal y pequeños cambios de hiperplasia. Estos cambios histológicos son menos marcados en la mola parcial. A diferencia de la mola completa, la mola parcial presentará partes o células fetales (3).

Un inhibidor de quinasas ciclina-dependiente p57 está ausente en las molas completas debido a la falta de genoma materno, mientras que en las molas parciales estará presente. Sin embargo, con esto no se puede diferenciar una mola parcial de un embarazo no-molar (3).

- **Clínica**

La presentación clínica usual en hasta 46% de los casos de mola completa es el sangrado vaginal, generalmente entre la semana 6-16 de gestación. El crecimiento uterino mayor de lo esperado para la edad gestacional se presentará en aproximadamente un 24% de los casos. Al igual que con molas completas, las molas parciales debutan como un sangrado vaginal en un 75% de los casos, sin embargo esto suele darse de forma aún más tardía (9).

Debido a la mejoría en el diagnóstico temprano durante el primer trimestre con métodos ultrasonográficos, muchas molas se presentarán asintomáticas a la hora de realizar el diagnóstico. Asimismo, complicaciones clínicas tales como la hiperémesis gravídica, la preeclampsia, los síntomas de hipertiroidismo, los

tromboembolismos y la presencia de grandes quistes teca-luteínicos, se observan con menor frecuencia en la actualidad. En caso de que se dé la evacuación uterina, se pueden observar vesículas en el tejido expulsado. En muchos casos, los embarazos molares pueden ser diagnosticados solo por histología debido a la similitud que presentan con los abortos (2, 3, 9).

- **Diagnóstico**

Ante la sospecha de enfermedad trofoblástica gestacional, se debe realizar una historia clínica exhaustiva que incluya fechas, duración y desenlace de embarazos anteriores, antecedente de embarazo molar y demás antecedentes ginecoobstétricos y quirúrgicos. Asimismo, se debe realizar un examen físico completo, teniendo en cuenta la posibilidad de presencia de metástasis.

Se debe realizar una prueba cuantitativa de hCG. En caso de mola hidatiforme, los niveles de hCG pueden ser superiores a los de un embarazo normal, usualmente mayores a 100,000 mUI/mL. Los niveles de hCG marcadamente elevados son más comunes en molas hidatiformes completas que en las parciales. Además de los niveles de hCG, las molas parcial y completa pueden diferenciarse mediante su morfología macroscópica, cariotipo, apariencia histológica y manifestaciones clínicas.

En caso de sospecha de ETG se debe realizar un ultrasonido transvaginal. La mola completa puede diagnosticarse por características como: embarazo anembriónico, ausencia de líquido amniótico, masa central heterogénea con numerosos espacios anecoicos en apariencia de “tormenta de nieve” y

quistes ováricos tecaluteínicos. Estos hallazgos son más evidentes después del segundo trimestre de gestación (2).

Se debe pensar en la posibilidad de un embarazo molar con mola parcial o incompleta cuando se encuentra una placenta con grosor mayor al normal, con espacios quísticos y con ecogenidad de vellosidades coriónicas. Asimismo, se puede encontrar un feto que podría ser viable. En este tipo de mola se puede observar una cantidad de líquido amniótico menor que la normal para embarazos de la misma edad gestacional, además una relación entre el diámetro transversal y el antero-posterior de más de 1.5 (2, 10).

En general, el ultrasonido como método diagnóstico de embarazo molar presenta sensibilidad y especificidad relativamente bajas, por lo que se recomienda realizar siempre un análisis histológico. Este tipo de análisis también se debería efectuar después de cada embarazo no viable para descartar enfermedad trofoblástica gestacional (2).

Por otra parte, ciertas técnicas citogenéticas, como el bandedo cromosómico o los polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción (RFLP), han permitido analizar el ADN y encontrar patrones cromosómicos que permiten identificar y diferenciar molas hidatiformes completas e incompletas (5).

- **Tratamiento**

Si se desea conservar la posibilidad de fertilidad, el método de elección para la evacuación de un embarazo molar es la evacuación uterina mediante succión y curetaje, independientemente del tamaño uterino.

Se recomienda iniciar una infusión de oxitocina al comenzar el procedimiento, y mantenerla posteriormente por varias horas para mejorar la contractilidad uterina, con el fin de promover la evacuación de restos de tejido y disminuir el sangrado. El riesgo de hemorragia aumenta con las semanas de embarazo, por lo que si la paciente presenta un tamaño uterino correspondiente a 16 semanas de embarazo o más, se recomienda tener a disposición componentes sanguíneos en caso de necesidad de transfusión. Se le debe administrar inmunoglobulina anti-D a las mujeres Rh negativas a la hora del procedimiento, debido a que el factor RhD se expresa en el trofoblasto. Para realizar la aspiración, se recomienda una cánula de succión de 12-14mm. Con el fin de que el procedimiento sea exitoso, se recomienda el uso de equipo y técnicas adecuadas, acceso rápido a productos sanguíneos, monitoreo constante durante el procedimiento y posterior a este, y el reconocimiento temprano de complicaciones y la corrección inmediata de las mismas. En caso de no presentar sangrado persistente después del procedimiento, generalmente no es necesario realizar una segunda evacuación (3).

Si la mujer presenta paridad satisfecha, la histerectomía es un procedimiento alternativo, ya que además de la evacuación del embarazo molar, disminuye la necesidad de quimioterapia subsecuente al eliminar el riesgo de invasión miometrial en caso de enfermedad trofoblástica persistente (3). No se recomienda la inducción farmacológica de la labor, ya que esta podría aumentar el riesgo de contracción miometrial y embolismo tumoral mediante

el sistema venoso. Asimismo, puede incrementar el riesgo de aborto incompleto y la posibilidad de desarrollo de neoplasia trofoblástica postmolar con requerimiento de quimioterapia (2).

En los casos en que el riesgo de neoplasia trofoblástica gestacional es mayor que el normal, o que por alguna razón no sea posible un seguimiento adecuando de la paciente, se puede administrar metotrexate o actinomicina D de manera profiláctica después de la evacuación del embarazo molar, ya que su uso ha sido asociado con una reducción de la incidencia de neoplasia trofoblástica gestacional (3).

- **Seguimiento**

A todas las pacientes con diagnóstico de embarazo molar se les debe realizar tamizaje completo para determinar la extensión de la enfermedad. Entre los exámenes recomendados se encuentran: medición cuantitativa de hCG, hemograma completo, pruebas de coagulación, pruebas de función hepática, pruebas de función renal, electrolitos, grupo sanguíneo y Rh, perfil tiroideo, serologías por VIH y hepatitis B, radiografía de tórax y ultrasonido pélvico (2).

Según las recomendaciones de FIGO, a las pacientes con embarazo molar se les debe dar seguimiento con mediciones semanales de hCG hasta dos semanas después de que esta se normalice. Posteriormente, se deben realizar mediciones mensuales por dos a seis meses, y después, cada dos meses por seis meses más (2).

A todas las pacientes se les debe recomendar utilizar algún método anticonceptivo durante al menos seis

meses después de que los niveles de hCG se normalicen (2).

PATOLOGÍA MALIGNA

Pese a que estos tumores abarcan menos del 1% de los tumores ginecológicos, representan un riesgo importante en mujeres de edad reproductiva (1). Las NTG están asociadas en un 25% con antecedente de aborto, en 5% con embarazo ectópico, en 20% con embarazo a término y en un 50% con mola hidatiforme. Estudios retrospectivos mostraron que la edad materna, los antecedentes de embarazo molar y niveles de hCG elevados posteriores a la evacuación uterina, están asociados a un mayor riesgo de presentar NTG (2).

Las NTG pueden ser metastásicas o no metastásicas (11).

Pueden cursar de forma asintomática, como un sangrado vaginal anormal, o como sangrados o síntomas y signos provenientes de los sitios metastásicos, tales como cefalea, convulsiones, disnea, tos y dolor de pecho (3, 9).

Los TTSP y TTE suelen valorarse y clasificarse como entidades por aparte, ya que tienen una presentación clínica y patológica diferente a la de las demás neoplasias (2).

MOLA INVASIVA

Consiste en la invasión del tejido molar hacia el miometrio (6).

Suelen darse inmediatamente posterior al embarazo que los precede (9).

- **Epidemiología**

Se estima que tiene una incidencia de un 5-10% en la población (6).

Aproximadamente 10% de las mujeres con molas hidatiformes presentarán este tipo de neoplasia. Estas comprenden aproximadamente el 15% de todas las ETG (5, 12).

- **Patogénesis**

Histológicamente se asemejan a las molas completas, con células de citotrofoblasto y sincitiotrofoblasto hiperplásicas, marcada atipia celular, y vellosidades coriónicas más irregulares y atípicas en comparación a las molas completas (7).

- **Clínica**

La hemorragia en estos casos puede ser severa y el sangrado puede ser tanto vaginal como intraperitoneal (6).

CORIOCARCINOMA

- **Epidemiología**

En Norteamérica y Europa tienen una incidencia aproximada de 1 en 40.000-50.000 embarazos. Un 25% ocurre posterior a abortos, 24% posterior a embarazos de término y el resto luego de embarazos molares (2, 3). Se estima que este tumor comprende aproximadamente el 5% de todas las NTG (5). El coriocarcinoma junto con el TTSP y el TTE suelen darse meses o años posterior al embarazo precedente (9). Sin embargo, usualmente el periodo de latencia es menor para el coriocarcinoma y mayor para el TTE (13).

- **Patogénesis**

El tumor es grande, con áreas necróticas y hemorrágicas. Histológicamente carece de vellosidades coriónicas, y presenta células de trofoblasto y citotrofoblasto intermedio, rodeados de sincitiotrofoblasto con áreas necróticas y

hemorrágicas. Presenta un cariotipo complejo, siendo la mayoría conformado por un patrón cromosómico XX (3). La principal ruta de metástasis será por vía hematogena (9).

- **Clínica**

En la mayoría de los casos, la presentación usual corresponde a sangrado vaginal (13). Típicamente, el coriocarcinoma se puede confundir con otras enfermedades, debido a que las metástasis hemorrágicas pueden producir hematuria, hemoptisis, hematoquesia, accidentes cerebrovasculares o sangrado vaginal. Algunos lugares comunes de metástasis son: pulmón (60-95%), vagina (40-50%), vulva o cérvix (10-15%), cerebro (5-15%), hígado (5-15%), trompas uterinas, ovarios, riñón, bazo u otras vísceras gastrointestinales (3, 6).

TUMOR TROFOBLÁSTICO DEL SITIO PLACENTARIO (TTSP)

- **Epidemiología**

Este tumor es poco frecuente, con aproximadamente solo 100 casos reportados en la literatura. Sin embargo, tiene el potencial agresivo de producir metástasis y causar la muerte, siendo la mayor causante de mortalidad entre todas las ETG (4, 5). Aproximadamente el 60% se presentará posterior a un embarazo de término, al igual que en el caso de los tumores trofoblásticos epitelioides.

El resto se presentará posterior a abortos o molas (9). Los nódulos atípicos de sitio placentario, los cuales se encuentran dentro del espectro benigno de las enfermedades trofoblásticas gestacionales, pueden coexistir o transformarse en TTSP o TTE en un 10-15% de los casos (14). Menos del 1% de pacientes con ETG presenta esta

variante, la cual corresponde a un 0.1-2% de todas las NTG (2, 6).

- **Patogénesis**

El tumor tiene una apariencia blanco-amarillenta, con masas nodulares de 1-10 cm en endometrio, y hasta en la mitad de los casos, en miometrio. Puede estar bien circunscrito, pero en ocasiones puede tener una forma polipoide que se proyecta hacia la cavidad uterina. Puede inclusive extenderse hacia serosa o anexos, y en ocasiones hacer metástasis a distancia (3, 4, 13).

Histológicamente, carece de vellosidades coriónicas y se forma a partir de células mononucleares de trofoblasto intermedio. Presenta células con membranas nucleares irregulares, núcleos hipercrómicos y citoplasma denso eosinofílico, con pocas células mitóticas. Secreta varios biomarcadores de forma difusa, entre ellos el lactógeno placentario humano. A diferencia de las otras NTG anteriormente vistas, presenta una expresión focal de hCG. Presenta un cariotipo con extraños desequilibrios (3, 4, 13). La principal ruta de metástasis será por vía linfática, al igual que en el caso de los tumores trofoblásticos epitelioides (9).

- **Clínica**

Usualmente se presenta como un sangrado vaginal persistente, amenorrea o aumento del tamaño uterino.

También puede debutar mediante síndrome nefrótico, virilización y síntomas paraneoplásicos, sin embargo esto es poco común (2).

TUMOR TROFOBLÁSTICO EPITELIOIDE (TTE)

- **Epidemiología**

Corresponde a <1% de las NTG, con

aproximadamente solo 90 casos publicados en la literatura (7).

- **Patogénesis**

El tumor tiene una apariencia marrón, con masas nodulares discretas o quistes hemorrágicos que invaden profundamente los tejidos adyacentes. Aproximadamente la mitad aparece en el cérvix o segmento inferior del útero, por lo cual suele ser confundido con carcinoma de cérvix. En algunos casos aparece en fondo o ligamento ancho. Histológicamente se forma a partir de trofoblasto intermedio tipo coriónico, en conformaciones de islas con cantidades moderadas de citoplasma eosinofílico, rodeadas de necrosis extensa y matriz hialina (2, 3).

- **Clínica**

Usualmente presentan una sintomatología similar a la del TTSP, en 70% de los casos se presentan como un sangrado vaginal anormal. Este tumor puede coexistir con otras NTG como coriocarcinoma o TTSP (2).

- **Diagnóstico**

El diagnóstico de una NTG se puede realizar en el seguimiento posterior al tratamiento de una ETG. Por su parte, el diagnóstico en las pacientes que no han presentado un embarazo molar puede ser más complicado, ya que no es rutina la realización de valoraciones de hCG luego de los mismos. En estas pacientes se debe sospechar la enfermedad ante sangrados vaginales anormales, sangrados de sitios metastásicos (por ejemplo hemoptisis), síntomas pulmonares y neurológicos (cefalea, convulsiones, hemiparesia) (3,15).

Existen criterios diagnósticos para las NTG definidos por FIGO en 2018. Los mismos son (3):

- Meseta en la medición de hCG luego de 3 semanas o más del tratamiento de una ETG.
- Aumento de en los valores de hCG durante 3 mediciones consecutivas semanales en un periodo de 2 o más semanas.
- Diagnóstico histológico de coriocarcinoma.

Se ha visto que, en las ETG, la beta hCG puede encontrarse en fragmentos, por lo que resulta necesario que la prueba utilizada para la detección sea capaz de identificarlos todos. Muchos de los ensayos utilizados no detectan todos los fragmentos o son muy sensibles a ciertos de ellos, lo que puede originar falsos negativos o positivos. (16). También se debe tomar en cuenta que ciertas pacientes (por ejemplo, mujeres perimenopáusicas), pueden presentar anticuerpos heterófilos, lo que puede significar un falso positivo (17).

Una vez que se detecten alteraciones de los niveles de hCG, es necesaria la evaluación de la paciente para el reconocimiento de posibles metástasis. En aquellas pacientes con alteraciones persistentes en hCG, es importante la realización de ultrasonido pélvico, en el que es posible valorar masas focales no específicas con componente endometrial variable, distintos grados de vascularidad, y variable invasión endometrial (9). Se puede utilizar la radiografía de tórax para la detección de metástasis pulmonares, ultrasonido o tomografía para la detección de afectación hepática, y resonancia magnética o tomografía para evaluación

cerebral (3). Otros estudios que se deben solicitar son hemograma, pruebas de función renal y hepática, pruebas de coagulación y factor Rh (18).

ESTADÍOS FIGO, CLASIFICACIÓN Y SISTEMA DE PUNTAJE DE LA OMS

El régimen de tratamiento establecido dependerá del estadio, la clasificación y el puntaje de riesgo de la NTG. Típicamente, esto se realiza usando una combinación de lo propuesto por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), y la Organización Mundial de la Salud (OMS o WHO por sus siglas en inglés). Un riesgo de 6 o menor según el sistema de puntaje de la OMS se considera como de bajo riesgo, mientras que uno superior a 6 será de alto riesgo. Todos los pacientes deberán ser clasificados con un estadio y un puntaje (por ejemplo: estadio II:5) (3).

La FIGO clasifica y estratifica las NTG de la siguiente forma (2, 3):

- **Estadio I:** tumores trofoblásticos gestacionales estrictamente confinados al cuerpo uterino.
- **Estadio II:** tumores trofoblásticos gestacionales que se extienden a anexo, ligamento ancho, o a vagina, pero limitado a estructuras genitales.
- **Estadio III:** tumores trofoblásticos gestacionales que se extienden a pulmones, con o sin extensión a estructuras genitales.
- **Estadio IV:** todos los otros sitios metastásicos.

El sistema de puntuación de la OMS utiliza las siguientes variables: edad (<40:0,

>40:1), embarazo precedente (mola:0, aborto:1, término:2), intervalo desde último embarazo en meses (<4: 0, 4-6: 1, 7-12: 2, >12: 4), nivel de hCG sérico (UI/mL) previo al tratamiento (<103: 0, >103-<104: 1, >104-<105: 2, ≥105: 4), tamaño tumoral superior en centímetros (3-4: 1, ≥5: 2), sitio de metástasis (pulmón: 0, bazo y riñón: 1, tracto gastrointestinal: 2, cerebro e hígado: 4), número de metástasis (1-4: 1, 5-8: 2, >8: 4) y fallo al tratamiento quimioterapéutico previo (una sola droga: 2, dos o más drogas: 4) (3, 19).

TRATAMIENTO

El manejo de estas pacientes depende en gran medida de la evaluación de riesgo realizada de acuerdo a factores pronósticos.

• NTG de bajo riesgo

La mayoría de las pacientes, cerca de 95%, se clasifican como de riesgo bajo (20). Las pacientes de bajo riesgo (puntajes menores de 7 o estadio I) se pueden dividir en dos grupos. Aquellas pacientes con valores de 0-4 pueden ser tratadas con una sola droga (3). Sin embargo, para las pacientes con valores de 5 ó 6, se ha visto que solo 30% tienen respuesta a monoterapia, por lo que deben recibir múltiples quimioterapéuticos (15). En las pacientes con diagnóstico de coriocarcinoma también se debe considerar el uso de múltiples drogas (3). En las pacientes en estadio I se puede considerar histerectomía en aquellas perimenopáusicas con paridad satisfecha, con lo cual se puede reducir el número de ciclos de quimioterapia necesarios (20). Las drogas quimioterapéuticas de primera línea en el tratamiento de la enfermedad de bajo riesgo son el metotrexato y la

actinomicina D (21). De acuerdo con un meta-análisis realizado en 2016, se ha visto que la actinomicina D puede llevar a mayores tasas de curación que el metotrexato como monoterapia en las GTN de bajo riesgo (22). Pese a lo anterior, se ha demostrado que sin importar la respuesta inicial al primer tratamiento se pueden utilizar otros fármacos, con lo que se logra cerca de 100% de remisión, por lo que debido a la menor toxicidad observada con metotrexato se suele preferir esta droga como primera línea de tratamiento (20). En los casos en los que se observe respuesta inadecuada, toxicidad o mesetas/aumentos en hCG en dos semanas consecutivas (resistencia primaria), se debe considerar el cambio de la droga inicial (3,20).

En las pacientes que presenten resistencia o recurrencia pese al cambio a monoterapia de segunda línea, se debe utilizar terapia con combinación de drogas (20).

En un estudio realizado en 2016 se intentó encontrar posibles factores predictivos de recaída luego del tratamiento con metotrexato.

Dentro de los hallazgos, se vio que las pacientes con una NTG posterior a un parto y aquellas que requirieron más de 4 cursos de metotrexato, tenían mayor riesgo de recurrencia (23). Los distintos esquemas de tratamiento para las pacientes con clasificadas de bajo riesgo se describen a continuación:

Metotrexato

- 50mg intramuscular cada 48h (días 1,3,5,7) con administración de 15mg de ácido fólico oral cada 24h-30h (días 2,4,6,8). Esto

se repite cada 2 semanas (3, 20). Se obtiene 74-90% de remisión (15).

- 0.3-0.5mg/Kg (máximo 25mg por dosis) intramuscular o intravenoso por 5 días, igual que el esquema anterior se repite cada 2 semanas (20). Se ha observado 87-93% de remisión con este esquema (15).
- 30-50mg/m² intramuscular cada semana (3), un 49-74% logra remisión (15).
- 100mg/m² en infusión IV en 30 minutos para luego pasar 200mg/m² en 12h. Se administran 15mg de ácido fólico cada 12h (6 dosis) luego de 24h de iniciado el tratamiento con metotrexato (20), con remisión en 69-90% (15).

Actinomicina D

- Pulso intravenoso de 1.25mg/m² cada 2 semanas (3), con remisión de 69-90% (15).
- 0.5mg intravenoso por 5 días cada 2 semanas (3), se observa remisión en 77-94% de las pacientes (21).

El tratamiento se continúa hasta obtener mediciones indetectables de hCG, y posteriormente se debe continuar con 2-3 cursos más (consolidación) para disminuir las probabilidades de recaída (3, 15, 20, 21).

• NTG de alto riesgo

Como se explicó previamente, en este grupo se encuentran las pacientes con puntajes mayores a 6 (20). Para el tratamiento de estas pacientes, se han desarrollado diversas combinaciones de tratamiento, sin embargo el más utilizado es el denominado por sus siglas en inglés

como EMA-CO (3, 20). Se ha visto que en paciente con enfermedad metastásica de alto riesgo, la histerectomía primaria podría contribuir a la cura o al menos a limitar las dosis de quimioterapia utilizada (24).

A continuación, se describe el esquema EMA-CO (etopósido, metotrexato, actinomicina D, ciclofosfamida y vincristina):

Cada semana se alterna el régimen utilizado (3).

- Primera semana.

- Día 1:

- Etopósido: 100mg/m² en infusión intravenosa a pasar en 30 minutos (3, 20).

- Actinomicina D: 0.5mg en bolo intravenoso (3, 20).

- Metotrexato: 100mg/m² en bolo intravenoso, seguidos de 200mg/m² en infusión intravenosa a pasar en 12h(3).

- Día 2:

- Etopósido: 100mg/m² en infusión a pasar en 20 minutos (3).

- Acido fólico: 15mg intramuscular u oral cada 12h a empezar 24h luego de iniciada la infusión de metotrexato, por 4 dosis (3, 20).

- Actinomicina D: 0.5mg en bolo intravenoso (20).

- Segunda semana.

- Día 8:

- Vincristina: 0.8mg/m² (2mg como máximo) en bolo intravenoso (3, 20).

- Ciclofosfamida: 600mg/m² en infusión intravenosa a pasar en 30 minutos (3, 20).

En este grupo de pacientes, el tratamiento se debe de continuar por 6 semanas luego de la normalización de valores de hCG; en el caso de pacientes con metástasis

hepáticas o cerebrales se podría continuar hasta por 8 semanas (20).

Existe un subgrupo de mujeres con muy alto riesgo, aquellas con puntajes mayores o iguales a 13 (3, 20). Se ha visto que ellas tienen peor pronóstico, además de que pueden presentar quimioresistencia y complicaciones (20). En estas pacientes se ha visto beneficio en iniciar con dosis bajas de etopósido (100mg/m²) y cisplatino (20mg/m²) en días 1 y 2 cada semana, esto por 1-2 semanas (3,20).

Precisamente, en estos casos de muy alto riesgo y en aquellas pacientes con metástasis hepáticas o cerebrales, se podría considerar el cambio de régimen de primera línea de tratamiento. En lugar de utilizar EMA-CO, se podría pensar en el uso de EP-EMA (etopósido, cisplatino, metotrexato y actinomicina D) con un periodo de consolidación de 4 ciclos (3). Se ha visto que algunas pacientes con metástasis cerebrales se pueden beneficiar del tratamiento con radiación, además, en algunos casos puede ser necesaria la craneotomía y la quimioterapia intratecal (3, 24).

- **Tumor de sitio placentario y tumor epitelioide de sitio placentario**

El tratamiento de estos tumores es quirúrgico. Se realiza histerectomía con muestreo de ganglios linfáticos y resección de toda masa sugestiva. En el caso de enfermedad metastásica se brinda tratamiento simultáneo con el régimen EP-EMA hasta 8 semanas luego de la normalización de hCG (20).

- **Resistencia al tratamiento**

En el caso de las pacientes con una GTN de bajo riesgo, como se mencionó

previamente, se puede cambiar el agente utilizado, y si se continúa con resistencia se debe optar por tratamiento con EMA-CO o MAC (metotrexato, ciclofosfamida y Actinomicina D). Por su parte, en el caso de las pacientes de alto riesgo, si se observa respuesta inadecuada o recurrencia luego del uso de EMA-CO, se debe optar por el cambio a EMA-EP (21). Otros tratamientos que se han utilizado son: ACE (dactinomicina, cisplatino y etopósido), VIP (etopósido, isofosfamida y cisplatino), BEP (bleomicina, etopósido y cisplatino) e ICE (altas dosis de isofosfamida, carboplatino y etopósido) (20). En algunos casos, la cirugía para reseca tumores que han probado ser quimioresistentes puede ser curativa (3).

- **Seguimiento**

Durante el tratamiento de la NTG, se deben realizar mediciones de hCG cada semana hasta obtener 3 mediciones semanales consecutivas normales. Luego de esto y de la terapia de consolidación, se deben realizar mediciones mensuales de hCG por al menos 1 año para posteriormente seguir con mediciones anuales por 5 años en el caso de las pacientes de bajo riesgo. Para las pacientes de alto riesgo, el esquema de seguimiento varía, siendo mensual por 18 meses, seguido de mediciones cada 6 meses por 2 años, para finalizar con mediciones anuales durante 5 años (20). Además, las pacientes deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces (3).

- **Pronóstico**

En las NTG de bajo riesgo (estadios FIGO I-III: puntaje <7), la supervivencia promedio generalmente alcanza hasta un 100%; mientras que en las de alto riesgo (estadios FIGO II-III: puntaje >7 y estadio

IV), alcanza un 90%. La inducción con quimioterapia generalmente propicia una reducción de muertes tempranas en pacientes con enfermedad tumoral extensa, sin embargo, la mortalidad tardía se sigue dando en tumores recurrentes y resistentes (3).

PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD

Como se mencionó previamente, aproximadamente solo un 1% de las mujeres con enfermedad molar previa desarrollará embarazos molares en el futuro luego de un tratamiento exitoso. El riesgo es superior en el caso de molas completas (25).

Aproximadamente un 83% de las pacientes serán capaces de concebir a pesar de haber recibido quimioterapia previa (5). Un artículo de revisión que resumió los datos de 10 centros internacionales, mostró que en pacientes con NTG persistente, la mayoría de ellas presentó embarazos con pronóstico favorable independientemente de los agentes quimioterapéuticos utilizados o la estratificación del riesgo. La incidencia de nacimientos vivos fue de un 76%, y de embarazos de término de un 71,5%. La incidencia de embarazos pretérmino, mortinatos, abortos y anomalías congénitas representó solo en 5%, 1,3%, 14% y 1,3% respectivamente (2). En pacientes que concibieron a los 6 meses posterior al tratamiento quimioterapéutico, la incidencia de embarazos anormales (abortos, mortinatos y embarazo molar) fue significativamente mayor que para aquellas pacientes que concibieron al año de la terapia. Se aconseja a las pacientes esperar al menos un año para propiciar la

reparación de ADN, evitar la malinterpretación de mediciones de hCG, y evitar los efectos deletéreos de la quimioterapia en la función ovárica y el resultado del embarazo. Pese a esto, los resultados a nivel general siguen siendo favorables y no se recomienda la terminación del embarazo en caso de que el mismo ocurra. Siempre se recomienda un monitoreo cercano en estas pacientes (2).

Un estudio retrospectivo controlado comparó la edad de menopausia en mujeres que recibieron quimioterapia y mujeres que no. En el caso de mujeres que habían recibido quimioterapia, las mismas presentaron la menopausia 3 años previos a lo esperado. Sin embargo, esto no parecía ser causado por insuficiencia ovárica prematura y no presentaba una diferencia clínicamente importante (2). Siempre se puede considerar el tratamiento para fertilidad en pacientes con dificultades para concebir. Como muestran algunos estudios realizados posterior al tratamiento, uno de los principales problemas a la hora de concebir consiste en disfunción sexual (pérdida de libido, dispareunia, problemas de lubricación). Esto se debe abordar con un equipo multidisciplinario. En muchos casos, los síntomas se pueden atribuir en parte a la ansiedad que les genera a las pacientes la posibilidad de otro embarazo desfavorable (2).

CONCLUSIONES

El manejo de la enfermedad trofoblástica gestacional ha mostrado grandes avances con la medicina moderna, lo cual ha mejorado su curso clínico y disminuido la morbi-mortalidad asociada a esta patología. Es de importancia recalcar la necesidad de una evaluación y diagnóstico oportuno basado en criterios de riesgo y pronóstico, ya que un atraso en el mismo supondría un aumento en el riesgo de una respuesta disminuida al tratamiento; mientras que un diagnóstico oportuno se asocia no solo a un alto potencial de curación, sino a buenas posibilidades de preservar la función reproductiva. Por tanto, y pese a ser una enfermedad infrecuente, el profesional de la salud debe tener conocimiento de la patología y un alto índice de sospecha para evitar errores diagnósticos, terapéuticos y de seguimiento. Sigue siendo necesario propiciar la investigación en casos de neoplasias trofoblásticas gestacionales resistentes a quimioterapia ya que, como se evidenció en la bibliografía, a pesar de que muchas de las pacientes alcanzan curación con tratamientos iniciales, existe un porcentaje de pacientes que presenta enfermedad resistente y que se podría beneficiar de un protocolo de tratamiento más efectivo y estandarizado.

REFERENCIAS

1. Durón R, Bolaños P. Enfermedad Trofoblástica Gestacional. Med Leg Costa Rica [Internet]. 2018 Marzo [citado 2019 Marzo 04]; 35(1):30-43. Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152018000100030&lng=en
2. Tse KY, Chan KK, Tam KF, Ngan HY. Current management of gestational trophoblastic disease. Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine. 2015 01;25(1):12-21. <https://doi.org/10.1016/j.ogrm.2014.10.007>



3. Ngan HY, Seckl MJ, Berkowitz RS, Xiang Y, Golfier F, Sekharan PK, Lurain JR, Massuger L. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2018 Oct;143(S2):79-85. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12615>
4. Barber E, Soper J. *Clinical Gynecologic Oncology* [Internet]. 9na ed. Philadelphia: Elsevier; c2018. Gestational Trophoblastic Disease; [citado 2019 Marzo 04]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/search?pub=Clinical%20Gynecologic%20Oncology%20%28Ninth%20Edition%29&cid=316524&show=25&sortBy=relevance>
5. Brown J, Naumann RW, Seckl MJ, Schink J. 15years of progress in gestational trophoblastic disease: Scoring, standardization, and salvage. *Gynecologic Oncology*. 2017 01;144(1):200-207. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.08.330>
6. Salani R, Copeland L. *Obtetrics Normal and Problem Pregnancies*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; c2017. Chapter 50, Malignant Diseases and Pregnancy; p.1070-1073.
7. Parker VL, Tidy JA. Current management of gestational trophoblastic disease. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*. 2017 Nov;27(11):338-345. <https://doi.org/10.1016/j.ogrm.2017.08.004>
8. Melamed A, Gockley AA, Joseph NT, Sun SY, Clapp MA, Goldstein DP, Berkowitz RS, Horowitz NS. Effect of race/ethnicity on risk of complete and partial molar pregnancy after adjustment for age. *Gynecologic Oncology*. 2016 Oct;143(1):73-76. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.07.117>
9. Shaaban AM, Rezvani M, Haroun RR, Kennedy AM, Elsayes KM, Olpin JD, Salama ME, Foster BR, Menias CO. Gestational Trophoblastic Disease: Clinical and Imaging Features. *RadioGraphics*. 2017 03;37(2):681-700. <https://doi.org/10.1148/rq.2017160140>
10. Johns J, Greenwold N, Buckley S, Jauniaux E. A prospective study of ultrasound screening for molar pregnancies in missed miscarriages. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2005;25(5):493-497. <https://doi.org/10.1002/uog.1888>
11. Mangili G, Lorusso D, Brown J, Pfisterer J, Massuger L, Vaughan M, Ngan HY, Golfier F, Sekharan PK, Charry RC, Poveda A, Kim J, Xiang Y, Berkowitz R, Seckl MJ. Trophoblastic Disease Review for Diagnosis and Management: A Joint Report From the International Society for the Study of Trophoblastic Disease, European Organisation for the Treatment of Trophoblastic Disease, and the Gynecologic Cancer InterGroup. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2014 Nov;24(Suppl 3):S109-S116. <https://doi.org/10.1097/igc.000000000000294>
12. Khanna P. Enfermedad Trofoblástica Gestacional. *Revista Médica De Costa Rica Y Centroamérica* [Internet]. 2016 [citado 2019 Marzo 04]; 83(618):173-178. Disponible en: <http://revistamedicacr.com/index.php/rmcr/article/view/192/177>
13. Kaur B, Sebire NJ. Gestational trophoblastic tumours and non-neoplastic trophoblastic lesions: morphology and immunocytochemistry to refine the diagnosis. *Diagnostic Histopathology*. 2019 02;25(2):53-65. <https://doi.org/10.1016/j.mpdhp.2018.12.004>
14. Kaur B, Short D, Fisher RA, Savage PM, Seckl MJ, Sebire NJ. Atypical Placental Site Nodule (APSN) and Association With Malignant Gestational Trophoblastic Disease; A Clinicopathologic Study of 21 Cases. *International Journal of Gynecological Pathology*. 2015 03;34(2):152-158. <https://doi.org/10.1097/pgp.000000000000128>
15. Goldstein D, Berkowitz R, Horowitz N. *International Manual of Oncology Practice*. 1era ed. Cham: Springer; c2015. Diagnosis and Management of Gestational Trophoblastic Neoplasia; p. 501-513. https://doi.org/10.1007/978-3-319-21683-6_21

16. Froeling FEM, Seckl MJ. Gestational Trophoblastic Tumours: An Update for 2014. *Current Oncology Reports*. 2014 Oct 16;16(11): 406. <https://doi.org/10.1007/s11912-014-0408-y>
17. Berkowitz RS, Goldstein DP, Horowitz NS. Management Options of Gestational Trophoblastic Disease. *Current Obstetrics and Gynecology Reports*. 2013 Nov 10;3(1):76-83. <https://doi.org/10.1007/s13669-013-0065-4>
18. Biscaro A, Braga A, Berkowitz RS. Diagnosis, classification and treatment of gestational trophoblastic neoplasia. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. 2015 01;37(1):42-51. <https://doi.org/10.1590/so100-720320140005198>
19. Gueye M, Ndiaye-Gueye M, Kane-Gueye S, Gassama O, Diallo M, Moreau J. Diagnosis, Treatment and Outcomes of Gestational Trophoblastic Neoplasia in a Low Resource Income Country. *Int J MCH AIDS [Internet]*. 2016 [citado 2019 marzo 04]; 5(2):112-118. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5187643/>
20. Santaballa A, García Y, Herrero A, Láinez N, Fuentes J, De Juan A, Rodriguez Freixinós V, Aparicio J, Casado A, García-Martínez E. SEOM clinical guidelines in gestational trophoblastic disease (2017). *Clinical and Translational Oncology*. 2017 Nov 17;20(1):38-46. <https://doi.org/10.1007/s12094-017-1793-0>
21. Garcia-Sayre J, Castaneda A, Roman L, Matsuo K. *Handbook of Gynecology*. 1st ed. Cham: Springer International Publishing; c2017. *Diagnosis and Management of Gestational Trophoblastic Disease*; p. 1-15.
22. Lawrie TA, Alazzam M, Tidy J, Hancock BW, Osborne R. First-line chemotherapy in low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016 06 09; Art. No.: CD007102. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd007102.pub4>
23. Couder F, Massardier J, You B, Abbas F, Hajri T, Lotz J, Schott A, Golfier F. Predictive factors of relapse in low-risk gestational trophoblastic neoplasia patients successfully treated with methotrexate alone. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016 07;215(1):80.e1-80.e7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.01.183>
24. Patni R. Gestational Trophoblastic Neoplasia: The Role of Surgery Cannot be Undermined!. *Indian Journal of Gynecologic Oncology*. 2017 Oct 20;15(4): 55. <https://doi.org/10.1007/s40944-017-0157-6>
25. Eagles N, Sebire N, Short D, Savage P, Seckl M, Fisher R. Risk of recurrent molar pregnancies following complete and partial hydatidiform moles. *Human Reproduction*. 2015 07 22;30(9):2055-2063. <https://doi.org/10.1093/humrep/dev169>

Cáncer de mama en mujeres pre y perimenopáusicas

Breast cancer in pre and perimenopausal women



¹**Dra. Catalina Coto Chaves**

Instituto de psicopedagogía integral colegio Issac Martin (IPICIM), San José, Costa Rica

catacoto1493@hotmail.com

 <https://orcid.org/0000-0001-6152-0235>

²**Dr. Mauricio Jiménez Víquez**

Solumed- Hospital La California, San José, Costa Rica

mjimenezvi18@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0003-4392-5591>

³**Dra. Stephanie Naranjo Alfaro**

Investigadora independiente, San José, Costa Rica

dra.snanranjo@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0001-9293-0616>

RECIBIDO

CORREGIDO

ACEPTADO

28/02/2019

04/03/2019

16/04/2019

RESUMEN

El cáncer de mama es una patología que, aunque tiene mayor incidencia en mujeres mayores, se ha visto en incremento en féminas pre y perimenopáusicas. Siendo el cáncer de mayor diagnóstico y muerte en mujeres. Su etiología no es completamente conocida, no obstante, en este artículo revisamos los factores de riesgo más importantes, así como la importancia del examen físico, imágenes complementarias y biopsia para la detección y diagnóstico. También los diferentes tratamientos que se individualizan de acuerdo al paciente.

PALABRAS CLAVE: neoplasias de la mama; detección precoz del cáncer; mamografía; ganglio linfático centinela; inmunohistoquímica; tamoxifeno.

ABSTRACT

Although breast cancer is a pathology that has more incidence in older women, there has been an increment in pre and perimenopausal females. Being the most diagnosed cancer among women and the one who has more deaths. The etiology isn't completely known, however in this article we reviewed the most important risk factors, as well as the

¹Médico general, graduada de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED).

Código médico 15306

catacoto1493@hotmail.com

²Médico general, graduado de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED).

Código médico 15663

mjimenezvi18@gmail.com

³Médico general, graduada de la Universidad Latina de Costa Rica (U.Latina).

Código médico 15569

dra.snanranjo@gmail.com

importance of physical exam, complementary images and biopsy for detection and diagnosis. Also the different treatments, individualized according to the patient.

KEYWORDS: breast neoplasms; early detection of cancer; mammography; sentinel lymph node; immunohistochemistry; tamoxifen.

INTRODUCCIÓN

La transición perimenopausia / menopausia se define por cambios hormonales y del ciclo menstrual que suceden unos cuantos años antes y 12 meses después del último periodo menstrual resultante de una menopausia natural. El cáncer de mama es el tumor más frecuente en mujeres. Es la proliferación maligna de células epiteliales que revisten los conductos o lobulillos de tal glándula, abarca un espectro de trastornos benignos y malignos que se manifiestan muy a menudo con dolor mamario, secreción por el pezón o una masa palpable (1). Los trastornos benignos predominan en las premenopáusicas jóvenes, mientras que las tasas de malignidad aumentan con la edad. Para valorar los trastornos mamarios casi siempre es indispensable la combinación de una anamnesis cuidadosa, exploración física, estudios de imagen y, cuando está indicada, biopsia (1). Este artículo pretende la revisión de la patología en mujeres pre y perimenopáusicas, sus manifestaciones, factores de riesgo y abordaje.

HISTORIA

El primer manuscrito que documenta sobre el cáncer de mama es el papiro de Edwin Smith, escrito aproximadamente en el año 1600 a.c. En él se describen 8

casos de tumores o úlceras que fueron tratados con cauterización, con una herramienta llamada “la orquilla de fuego”, o con extirpación (1,2). Asimismo, el primer reporte de cáncer de mama data del año 3000 a 2500 a.c, y fue diagnosticado en un hombre (1).

En los siglos XVI y XVII, los cirujanos Andrea Vesalio, Ambrose Paré, Cabral, Miguel de Servet y otros, aumentaron el conocimiento sobre la enfermedad, dando a conocer su difusión vía linfática a los ganglios axilares, y como ésto era signo de mal pronóstico (2). Más adelante, también en el siglo XVII, se da la asociación entre el cáncer de mama y los nódulos linfáticos axilares. Siendo Jean Louis Petit (1674-1750), cirujano francés y luego Benjamín Bell (1749-1806), los primeros en realizar la mastectomía radical (remoción de nódulos linfáticos, tejido mamario y músculos pectorales con conservación de la piel y el pezón si estos no estaban afectados) (2).

Charles Moore enunció principios de abordaje quirúrgico en el que establecía que el tumor no debía ser visto ni dividido en la operación, y que las recurrencias del cáncer de mama provienen de la dispersión del cáncer primario en forma centrífuga y no por otra causa orgánica. Por lo que concluyó que se debía extirpar completamente del órgano, cuidando de implicar el borde esternal y cuidando de

extraer, junto con la masa, la piel y tejidos circundantes afectados por continuidad (2).

Seguidamente Stewart Halsted, modificó la mastectomía, creando la mastectomía radical de Halsted. En la que se extirpa la glándula, la piel que la cubre, la fascia y músculo pectoral, y el paquete ganglionar axilar (1,2). Posteriormente varios cirujanos experimentaron nuevas técnicas basadas en experiencias personales, dando lugar a la Mastectomía modificada de Patey, la Mastectomía supraradical de Dahl-Iverson, la Mastectomía simple y la Mastectomía subcutánea (1).

Tras la invención de los rayos X y el aporte del matrimonio Curie, se inició el uso de radioterapia. Luego, en el siglo XIX se incorporó el uso de compuestos arsenicales y en periodos más actuales el uso de mostazas nitrogenadas, ambos como quimioterapéuticos (2).

EPIDEMIOLOGÍA

Según las estadísticas de 2018 de la American Cancer Society se encuentran 266,000 casos de cáncer de mama por año, y es responsable de al menos 40,000 muertes (3). Las estadísticas mundiales informan que es el cáncer de mayor frecuencia diagnóstica y de muerte en las mujeres, reportando un 14% de las muertes de un total de 23% de muertes por cáncer. Siendo la causa líder en mujeres de países económicamente desarrollados (4). Aun así, los índices documentan una disminución desde 1997 a 2007 de 1.8% por año y de 1.9% de 2008 a 2012 (3,4). Disminuyendo mayormente en mujeres caucásicas que en afroamericanas (4). En México y Latinoamérica el cáncer de mama en

mujeres menores de 40 años, por el contrario, va en aumento, reportándose un 11% frente al 3% de países desarrollados como EUA, Canadá y Europa. En mujeres menores de 40 años está asociado a un 15% de probabilidad a factor genético secundario (5). Por lo general suele ser más agresivo en pacientes jóvenes y mayormente son carcinomas inflamatorios, donde normalmente no se presentan masas y se manifiesta con síntomas de mastitis (1).

Se ha asociado a los cambios de incidencia, el impacto de la industrialización de la sociedad (cambios en el consumo de grasas, peso corporal, menarca y/o lactancia materna, y patrones reproductivos como la disminución de los embarazos y edad mayor al primer parto), además de la discontinuidad de la Terapia de reemplazo hormonal y el aumento en el tamizaje mediante mamografía (5,6).

FISIOPATOLOGÍA

Hasta el momento, su etiología en gran parte es desconocida, pero se conoce que en esta patología los factores de riesgo suelen ser de suma importancia. Los antecedentes familiares, juegan un papel fundamental, así también los genes de alta susceptibilidad al cáncer como BRCA1, BRCA2 y TP53 o algunos polimorfismos de un solo nucleótido en FGFR2, TNRC9, MAP3K1, LSP1, CASP8 y TGFB1 (7). Se conocen mutaciones genéticas somáticas por subtipo molecular intrínseco, las cuales se dividen en los tumores luminales A y B, estas tienen perfiles mutacionales cuyas mutaciones se encuentran en los reguladores de la diferenciación luminal

en la glándula mamaria normal, PI3K, MAP3K1, GATA3, FOXA1, PI3K, MAP3K1, GATA3, FOXA1, TBX3 y los tumores de tipo basal, los cuales por lo general tienden a tener un mayor número de mutaciones somáticas e inestabilidad genómica que los tumores luminales A y B, pero frecuentemente tienen un número menor de genes mutados (7).

En cuanto a su patogenia, se han encontrado dos posibles modelos sobre el origen de los subtipos de cáncer de mama, el modelo de origen celular se conoce que cada subtipo de tumor se origina de diferentes células madre o progenitoras y el modelo de evento específico, en el cual la célula que da origen puede ser la misma para diferentes subtipos, con diferencias en el fenotipo tumoral determinadas por eventos genéticos y epigenéticos adquiridos (8).

Se cree que la progresión se produce a través de etapas patológicas y clínicas definidas.

- La progresión puede ser impulsada por la acumulación de cambios genéticos combinados con la expansión y selección clonal (8).
- Interacciones entre el epitelio-mesenquimal, las células del microentorno y las moléculas de la matriz extracelular las cuales han demostrado ser importantes tanto para el desarrollo normal como para la tumorigénesis de la mama (7).
- La señalización autocrina / paracrina anormal también desempeña un papel en la progresión del tumor de mama; Las quimiocinas reguladas al alza en las células mioepiteliales tumorales y los miofibroblastos aumentan la proliferación, migración e invasión de las células tumorales y

promueven la angiogénesis y la diseminación metastásica (7).

- Las mujeres afroamericanas y las mujeres en África desarrollan tumores de tipo basal (con mayor riesgo de metástasis) con más frecuencia que las mujeres de ascendencia europea, lo que sugiere que un microambiente asociado con genotipos específicos influye en el riesgo de metástasis (8).

FACTORES DE RIESGO

Historia familiar: constituye uno de los factores de mayor riesgo, especialmente si se desarrolló en la premenopausia, si fue bilateral o sucedió en familiares de primer grado, con un incremento del riesgo a mayor número de familiares afectados, ya sea por vía materna o paterna (9). Existen algunos tipos de cáncer relacionados con la historia familiar, uno es el descrito como cáncer familiar y otro es el que podríamos llamar cáncer hereditario (10). En el primer caso, existen varios miembros de la misma familia afectados por la enfermedad, sin que exista transmisión autosómica dominante, que podría estar modulada por factores ambientales y de estilo de vida. El cáncer de mama hereditario se produce como resultado de una transmisión autosómica dominante, afectando a múltiples generaciones, estos suponen tan sólo un 5% de todas las neoplasias de mama, los familiares un 10%, y el resto serían cánceres esporádicos (10).

Alteraciones genéticas: hasta un 10% de todos los cánceres ocurren por defectos genéticos hereditarios y gracias a los avances en la biología molecular, se

han descubierto genes cuyas mutaciones predisponen a algunos tipos de neoplasias. Ejemplos de ellos son el BRCA-1 y BRCA-2, que aumentan el riesgo de desarrollar cáncer de mama, ovario, tubas uterinas, páncreas, vía biliar, vesícula biliar, carcinoma gástrico y melanoma. De los carcinomas mamarios un 5-10% son hereditarios de una forma autosómica dominante y 25%, asocia mutación en los genes BRCA (11). La mutación BRCA-1, se da principalmente en pacientes jóvenes premenopáusicas con antecedentes familiares positivos, es más frecuente en judíos y de tendencia bilateral. Conlleva una probabilidad de 56-90% de desarrollar Cáncer de mama y 40-50% de neoplasias ováricas (11). Con respecto al BRCA-2, el riesgo es algo menor, con probabilidades de 37-84% de desarrollar cáncer de mama y el grupo etáreo es un poco más amplio, en mujeres no tan jóvenes (11).

Edad: el riesgo aumenta con la edad, solo el 5% de estos tumores ocurren en mujeres menores de 40 años (10). Aunque el cáncer de mama se diagnostica a cualquier edad, la incidencia antes de los 30 años es baja, la frecuencia aumenta progresivamente hasta alcanzar una meseta entre los 45 y los 55 años. La mayor dificultad diagnóstica a edades tempranas es por la menor sensibilidad de la mamografía en mamas jóvenes, más densas, y la mayor proporción de cáncer avanzado a estas edades (10).

Factores dietéticos y estilo de vida: la vida sedentaria asociada a la obesidad sería otro de los parámetros que aportarían mayor riesgo (12). Se ha demostrado que existe una correlación entre obesidad central y cáncer de mama

en mujeres posmenopáusicas debido a que en las mujeres obesas aumenta la tasa de estrógenos circulantes procedentes del tejido graso (9). Estas mujeres tienen en sangre valores más altos de estrona y de estradiol que las de peso normal. Paradójicamente, mientras que la obesidad en mujeres menopáusicas es un factor de riesgo, en mujeres jóvenes se ha visto un efecto protector, probablemente a causa de la influencia de los ácidos grasos poliinsaturados que producen hiperinsulinemia, la cual favorece la disfunción ovárica con ciclos anovulatorios con menor tasa de estrógenos circulantes (10).

El consumo moderado de alcohol también aumenta el riesgo, por un mecanismo desconocido, se conoce que el consumo a partir de 10g al día podrían incrementar el riesgo, ascendiendo un 7% el riesgo relativo por cada 10g de ingesta al día. La administración de ácido fólico complementario al parecer modifica el riesgo en mujeres alcohólicas. La administración de dosis menores de ácido acetilsalicílico de forma crónica se ha vinculado con una mayor incidencia de cáncer de mama (9,10).

Radiación: la mama es un órgano muy sensible a la radiación por lo cual es un elemento de riesgo mayormente a menor edad (9). Aquellas que han estado expuestas antes de los 30 años a la radiación de la forma de múltiples fluoroscopias o el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin muestran un incremento importante en el riesgo de presentar cáncer de mama (10,12).

FACTORES REPRODUCTIVOS Y HORMONALES

Ciclos ovulatorios: la menarca a edad temprana (antes de los 12 años) o la menopausia tardía (después de los 55 años), se relaciona con inicio más temprano y prolongado de ciclos ovulatorios y mayor riesgo de cáncer mamario. (10,12) Por el contrario, la menopausia temprana, ya sea natural o quirúrgica, se relaciona con menor riesgo de cáncer de mama (13).

Embarazo: la mama es única entre todos los órganos humanos, existe como un primordio durante la primera década de vida aproximadamente, luego entra a un estado de proliferación intensa en la menarca y no madura completamente hasta el primer parto de un lactante vivo (13). El epitelio mamario inmaduro es más susceptible a los carcinógenos que el epitelio posterior a la lactación, por lo tanto, entre más tardío sea el primer parto, mayor es el riesgo. Con respecto a la paridad, el riesgo de presentar tumores de mama se incrementa en el periodo inmediatamente posterior al nacimiento, el embarazo genera concentraciones muy altas de estradiol circulante que se relacionan con un aumento transitorio del riesgo a corto plazo, no obstante, el embarazo también induce la diferenciación terminal del epitelio mamario y representa un alivio a los ciclos ováricos, por lo que a largo plazo el efecto es protector (12). Cada embarazo a término disminuye un 25% el riesgo, y las mujeres que han tenido 5 partos a término presentan la mitad del riesgo de cáncer de mama que las mujeres nulíparas. Por consiguiente, el aumento en la paridad se

relaciona con un menor riesgo de por vida (9).

Tratamiento de sustitución hormonal: el tratamiento de sustitución hormonal a base de estrógenos conjugados y progestágenos se ha restringido sus indicaciones en la actualidad, por incrementar el riesgo de tumores mamaros y de episodios cardiovasculares adversos, aunque disminuye el riesgo de fracturas de huesos y cáncer colorrectal (9). El riesgo es mayor con el uso prolongado y con el intervalo más corto entre el inicio de la menopausia y el inicio del medicamento; se observó que, si se practicaba durante seis a siete años, se duplicaba el riesgo del cáncer mamario. Los niveles más elevados de estradiol en la posmenopausia incrementan el riesgo, que también parece aumentar con niveles elevados de prolactina y factor 1 de crecimiento tipo insulínico (10). La utilización de dietilestilbestrol durante el embarazo entre los 40 y 60 años incrementó un 30% el riesgo de desarrollar cáncer de mama (10). En perspectiva, al parecer se produce un número mayor de cuadros negativos con el reemplazo hormonal. Las mujeres sometidas a TRH diagnosticadas con cáncer de mama en etapa anterior, especialmente del subtipo que expresa receptores de estrógeno, muestran incremento en las cifras de recidiva.

Uso de ACO: en la incidencia de este tipo de cáncer también intervienen el consumo de anticonceptivos VO, estos elevan de forma moderada el riesgo de cáncer mamario y también el notable efecto protector contra los cánceres del epitelio ovárico y de endometrio (9). Un

metaanálisis reciente que evalúa el peso de los diferentes factores de riesgo en mujeres de 40 a 49 años evidencia un posible incremento del riesgo de 1- 1,5%. Parece que el riesgo podría ser mayor si se administran en etapas finales de la vida reproductiva, cuando la mujer es más susceptible al desarrollo de esta enfermedad.

CLASIFICACIÓN

En general, se dividen en carcinoma in situ y en enfermedad invasiva, y estos a su vez, pueden ser ductales ó lobulares. El Carcinoma ductal infiltrante, que proviene del epitelio ductal, es el tipo más común y constituye el 70-80% de los casos. El lobular infiltrante abarca un 8% y hay subtipos mixtos con afectación ductal y globular que constituyen un 7% de los diagnósticos. Por otro lado, hay también subtipos menos comunes como el carcinoma metaplásico, mucinoso, tubular, medular y papilar, que todos juntos forman menos del 5% de las neoplasias malignas de seno (6).

En la clasificación in situ nos encontramos el carcinoma ductal in situ (DCIS) y el carcinoma lobulillar in situ (LCIS). El LCIS es una lesión que ocurre en los ductos lobulares terminales y que ha sido removida de la patología cancerígena por el American Joint Committee on Cancer (14). Por otro lado, el DCIS es un grupo heterogéneo que se caracteriza por el tamaño de la lesión, grado nuclear, presencia y extensión de necrosis en comedón y patrón arquitectónico (3). Es menos común en mujeres menores de 30 años, sin embargo, aumenta con la edad, detectándose en 0.6 por 1000 tamizajes en mujeres de 40 a 49 años (14).

CLÍNICA

El cáncer de mama en etapas iniciales se presenta de manera subclínica en la mayoría de los casos, es decir que solamente es detectable por estudios de imagen, en menor proporción por clínica; no es posible distinguir entre una lesión benigna y una maligna, ni un quiste de una masa mamaria sólida en la exploración clínica inicial. Sin embargo, los hallazgos de la exploración física, interpretados junto con las imágenes y resultados de patología contribuyen mucho a las decisiones terapéuticas.

Exploración física: comienza con una adecuada postura del paciente, en posición vertical, sentada inicialmente y luego acostada con las manos detrás de la cabeza. Se inicia con la inspección en búsqueda de diferencias en el tamaño, cambios cutáneos, retracción del pezón, patrones venosos prominentes y signos inflamatorios. Se registra la presencia y características de la secreción del pezón (13). La localización de una masa se describe de forma específica según su posición de acuerdo a las manecillas del reloj y luego se mide sobre el eje longitudinal con una regla. Se especifica la distancia del centro del pezón al centro de la tumoración (7). El dato más útil en el examen físico es la localización y el tamaño de la tumoración. Aunque la exploración clínica únicamente nunca permite descartar la malignidad, existen rasgos benignos como superficie lisa, redondez y movilidad. También se debe explorar de forma cuidadosa y detallada las axilas, fosa infraclavicular y fosa supraclavicular para identificar linfadenopatía (13).

DIAGNÓSTICO Y TAMIZAJE

Mamografía: una gran parte de la disminución de la mortalidad se ha asociado a la detección en estadios tempranos mediante mamografía, en la cual se reporta que en un 25 a 30% corresponde a carcinoma ductal in situ (4). Se ha visto que puede detectar carcinomas incluso 1.5 años a 4 años antes de ser clínicamente evidente (15). Hallazgos anormales en el estudio detectan gran parte de los carcinomas mamarios. Sin embargo debe de complementarse con otros métodos para confirmar el diagnóstico, ya que algunos de los cánceres más agresivos aparecen normales en la mamografía (4).

La incidencia de cáncer de mama es proporcional al aumento de la edad y factores de riesgo asociados, por lo que, debido a la incidencia en pacientes de menos de 40 años con riesgo promedio de padecerlo, no es recomendado realizar el tamizaje. También se ha documentado mayor cantidad de falsos positivos en estas pacientes (15). Algunas mujeres jóvenes pueden presentar masas mamarias de gran tamaño antes de la edad de tamizaje, en estos casos sí es recomendable realizar mamografía entre los estudios diagnósticos iniciales (4).

Se ha establecido que la toma de decisión para inicio de tamizaje en mujeres de 40 años, debe de ser compartida entre médico y paciente, tomando en cuenta el riesgo-beneficio de la realización. Las mujeres que sí opten por iniciar el tamizaje a los 40 años, y cuyos hallazgos en el mismo sean normales, se les recomienda seguimiento cada 2 años (15).

El Breast Cancer Surveillance Consortium, fundado por el National

Cancer Institute, documenta que de más de 1.8 millones de mamogramas convencionales realizados, entre los años 2004 y 2008, en mujeres de entre 18 y >80 años, obtuvieron una sensibilidad de 84.4% y una especificidad de 90.8%. Siendo 9.6% el índice de repetición y 4.3% el valor predictivo positivo. Asimismo, en el "Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomised screening trial", nueve estudios randomizados controlados durante 25 años, con más de 650,000 mujeres tamizadas, reportaron que hay un efecto protector en las pacientes de entre 40 a 69 años tamizadas con mamografía, versus las no tamizadas (16).

Aún así, aunque la información parezca favorable, estudios a más largo plazo reportan que el beneficio absoluto versus las muertes prevenidas es relativamente bajo. Evidenciado en el metaanálisis "Effectiveness of Breast Cancer Screening: Systematic Review and Meta-analysis to Uptodate the 2009 U.S Preventive Services Task Force Recommendation", nueve estudios randomizados, donde fueron tamizadas 10,000 mujeres durante 10 años, y solo 3 muertes pudieron ser prevenidas (15).

En cuanto la diferencia entre la mamografía convencional y la digital, el Digital Mammographic Imaging Screening Trial (DMIST) reportó que la precisión de ambos era similar, no obstante, en mujeres de menos de 50 años, premenopáusicas, perimenopáusicas y con mamas densas, había mayor precisión en la mamografía digital, pero también se asociaba a un aumento de falsos positivos (16).

El American College of Radiology, creó la clasificación Breast Report Imaging and Data System (BI-RADS), para establecer una relación entre los hallazgos mamográficos y su respectiva recomendación. Las pacientes con síntomas de mama específicos, como nódulo palpable, secreción por pezón, dolor focalizado, deben realizarse una mamografía diagnóstica. En el BI-RADS la categoría 0 indica que son necesarios más estudios complementarios, ya sea ultrasonido o raramente Resonancia magnética. Las categorías 4c y 5 alertan sobre alta sospecha de malignidad (17). Ver **TABLA 1**.

La presencia de masas o densidades de tejido blando con formas espiculadas y calcificaciones agrupadas son indicativos de cáncer de mama. (3). Resultados negativos en la mamografía pero con sospecha clínica se deben estudiar más a fondo debido a la tasa de falsos negativos del estudio (10-30%), siendo mayor en mujeres de mamas densas (17).

Ultrasonido: el rol principal del ultrasonido es el seguimiento de mamas anormales en la mamografía. Evalúa las masas o asimetrías y diferencia lesiones quísticas de sólidas, además de ser guía para la realización de biopsias y marcajes para quimioterapia neoadyuvante (4,16,17).

Es apropiada para la evaluación de implantes mamarios en mujeres con contraindicación para RM o donde ésta no esté disponible. Mediante el ultrasonido se puede inspeccionar la integridad de la cápsula de silicón en pacientes con implantes mamarios, así como derrames del mismo en tejido circundante, es posible observar una imagen en “tormenta

de nieve” o cuando hay ruptura intracapsular se observa imagen en “escalera”. Asimismo puede utilizarse para la evaluación de nódulos linfáticos axilares que sean sospechosos de metástasis (17).

TABLA 1. Clasificación BI-RADS		
Categoría	Manejo	Probabilidad de cáncer
0: Incompleto	Necesidad de imágenes adicionales.	N/A
1: Negativo	Mamografía de rutina	0%
2: Benigno	Mamografía de rutina	0%
3: Probablemente benigno	Seguimiento a 6 meses o vigilancia continua mediante mamografía.	>0% pero menor/igual a 2%
4: Sospechoso de malignidad	Biopsia tisular	>2% pero menor a 95%
4a: Baja sospecha		>2% a menor/igual a 10%
4b: Moderada sospecha		>10% a menor/igual a 50%
4c: Alta sospecha		>50% a menor a 95%
5: Muy sugestivo de malignidad	Biopsia tisular	Mayor/igual 95%
6: Malignidad confirmada en biopsia	Excisión quirúrgica	N/A

Fuente: Sickles EA, D'Orsi CJ, Bassett LW, et al. ACR BI-RADS® Mammography. In: ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. Reston, VA, American College of Radiology; 2013. (20)

Presencia de espiculaciones, hipoecogenicidad, microlobulación, calcificaciones internas, sombreado, lesiones más altas que anchas, y márgenes angulados, son hallazgos de malignidad en el ultrasonido (3).

Resonancia Magnética: pese no ser un estudio de rutina, es mucho más sensible que la mamografía, el ultrasonido o el examen físico. Identifica enfermedad adicional (ipsilateral) en un 16% de mujeres con cáncer de mama, siendo el sitio más frecuente de encontrar tumor en una mama post mastectomizada. Además es más precisa que los estudios convencionales de imágenes para el estimado de la extensión de las lesiones, mejorando así el abordaje quirúrgico. De igual forma mejora la detección en mamas muy densas y en pacientes con cáncer oculto en la mamografía. Aun así, su uso para la detección de lesiones contralaterales es controversial, se recomienda en casos de mujeres con alto riesgo de enfermedad contralateral, y en pacientes las cuales serán sometidas a reconstrucción de la mama con reducción o mastectomía contralateral (4).

Su función está basada en la angiogénesis y neovascularidad de los tumores malignos. Lo vasos asociados a estos tienen permeabilidad aumentada, lo que hace que el medio de contraste utilizado (Gadolinio intravenoso) se libere rápidamente y así logra distinguir malignidad de crecimientos benignos. En pacientes con implantes de silicón que requieran inspección, no es necesario el uso de contraste (4,18).

Su uso debe ser reservado para dilemas diagnósticos o tomas de biopsias, debido a la tasa significativa de falsos positivos. Está contraindicado en embarazo, dispositivos implantables y cuerpos

extraños, función renal disminuida, y alergia al Gadolinio (18,19).

Biopsia de mama: En pacientes con masa mamaria palpable o mamografía sospechosa, la biopsia percutánea es mandatoria y de elección sobre la biopsia quirúrgica. En general, la biopsia con aguja gruesa, ofrece un diagnóstico histológico más definitivo por favorecer la toma de una muestra más amplia y evitar la toma de muestras inadecuadas. Permite además distinguir entre carcinoma in situ y carcinoma invasivo (20).

Biopsia del ganglio centinela: consiste en inyectar de manera prequirúrgica un marcador radiosensible cerca del área de sospecha de la lesión o a nivel periareolar, que drena hacia el primer ganglio al que se hizo metástasis, el cual se localiza con una sonda gamma y se reseca para biopsiarlo (21).

La evaluación prequirúrgica de los nódulos linfáticos axilares, separa a los pacientes en 2 categorías: aquellos que presentan nódulos axilares clínicamente positivos, y aquellos con nódulos negativos. Pacientes con nódulos negativos, se someten a una biopsia del ganglio centinela. En cuanto a los pacientes con nódulos positivos, pacientes con una biopsia positiva del ganglio centinela, dudas en la correlación clínica y patológica, estados avanzados y carcinoma inflamatorio; se les realiza una disección axilar formal con linfadenectomía (21).

Inmunohistoquímica: Es claro que el cáncer de mama depende de estrógenos y progesterona para su crecimiento, y que esos efectos son mediados a través de receptores hormonales (22).

Si se diagnostica un carcinoma, se debe realizar un adecuado estiaje local y distal de la enfermedad. (11) Los expertos recomiendan determinar también el grado histológico, la expresión de receptores de estrógeno, de progesterona, el Ki67 y la sobreexpresión de Her-2. Esto es crítico para fines diagnósticos, evaluar el pronóstico y establecer las opciones terapéuticas tales como hormonoterapia, quimioterapia y terapia anti Her-2 (23).

El análisis de biomarcadores en el cáncer de mama inició con la determinación de receptores hormonales para el uso de tratamiento con tamoxifeno (23).

No todos los pacientes con cáncer de mama se benefician de terapia endocrina, sino que los que mejor responden son los que tienen receptores de estrógenos y progesterona positivos. Tumores que no expresan estos receptores, no responden adecuadamente a terapia hormonal y pueden beneficiarse de quimioterapia citotóxica (22).

La sobreexpresión de Her-2, predice un beneficio de la terapia dirigida hacia estos receptores (6). Según diversas investigaciones, aproximadamente 80% de los cánceres de mama expresan receptores de estrógenos y progesterona, 23% sobreexpresa el Her-2 y 13% no expresaba ni receptores hormonales ni Her-2, por lo que molecularmente se expresaban como triple negativos (6).

El KI67, es un marcador protéico utilizado para evaluar la actividad proliferativa del cáncer de mama. Algunas guías consideran como actividad proliferativa baja, niveles de Ki-67 por debajo del 10%, y alta mayor al 30% y de acuerdo a un metaanálisis reciente, un ki67 mayor a un 25% se asocia a un peor pronóstico. Sin embargo, la guía de la American Society

of Clinical Oncology (ASCO), sigue sin recomendar su utilización y reporta que se necesitan más estudios colaborativos internacionales para estandarizar sus valores (23).

La principal utilidad clínica del Ki67, radica en la diferenciación de los subtipos Luminal A y Luminal B cuando hay receptores de estrógenos positivos pero Her-2 negativos, y así guiar el uso de terapia adyuvante o neoadyuvante (24).

Clasificación molecular: la clasificación molecular, realizada mediante una inmunohistoquímica a la muestra biopsiada, proporciona información acerca de la probabilidad de recidiva y la ventaja o no de recibir quimioterapia adyuvante. Molecularmente, estos tumores se clasifican en luminal-A, luminal-B, tumores que sobreexpresan el Her-2 y los Basal-like ó triple negativos (24).

El subtipo luminal-A representa más del 50% de las neoplasias, suele ser de un bajo grado histológico y presentan el pronóstico más favorable con una supervivencia a 5 años superior al 80%; en estos tipos, es frecuente la metástasis a hueso (25). Por lo general, presentan baja proliferación, alta respuesta al tratamiento hormonal y buen pronóstico (24).

El luminal-B tiene una incidencia del 15%, con una tasa de supervivencia a 5 años de 40% (24). Este subtipo, tiende a mostrar una mayor proliferación, menor respuesta endocrina y un pronóstico más pobre (24).

Tumores que sobreexpresan Her-2, tienen una incidencia de 15-30%, un grado histológico medio o alto con tendencia a la multifocalidad, con sobrevida a 5 años del 31% antes de la

introducción del trastuzumab. Son frecuentes las metástasis a hueso, cerebro, hígado y pulmón. Responden a Trastuzumab, Pertuzumab y Lapatinib (23).

Las neoplasias basales ó triple negativas, constituyen apenas un 12-17% de los casos y conllevan una alta mortalidad. Presenta mayor incidencia en mujeres jóvenes, afroamericanas y en portadoras de una mutación en el gen BRCA-1. Tienden a ser unifocales, con un alto grado histológico y producen metástasis axilares frecuentes y recidivas, especialmente durante los primeros 4 años, sin embargo, después de los 10 años de control, es menor que en pacientes con receptores hormonales positivos.

Las malignidades triple negativas presentan mayor sensibilidad a la quimioterapia neoadyuvante (25). Ver **TABLA 2.**

TRATAMIENTO

Enfermedad temprana

- **Cirugía:** inicialmente en estos casos el manejo es quirúrgico. La cirugía incluye la resección del tumor primario con márgenes negativos, ya sea mediante cirugía conservadora o mastectomía (26). Siempre se debe realizar exploración de la axila con búsqueda del ganglio centinela o con disección radical. De acuerdo con la modalidad de tratamiento quirúrgico primario seleccionada y el reporte histopatológico definitivo, se determina la necesidad de ofrecer adyuvancia sistémica o local con radioterapia (12).

TABLA 2. Clasificación molecular del cáncer de mama según la inmunohistoquímica

Subtipo molecular	Expresión
Luminal-A	RE y RP positivos , Her-2 negativo, Ki67 bajo
Luminal-B	RE y RP positivos, Her-2 positivo, Ki67 intermedio
Sobreexpresión de Her-2	RE y RP negativos, Her-2 positivo, Ki67 alto
Triple negativo	RE y RP negativos, Her-2 negativo, Ki67 alto

RE: receptores de estrógenos, RP: receptores de progesterona, Her-2: receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano.

Fuente: Merino J, Ros L, Tabanera M, et al. El cáncer de mama en el siglo XXI: de la detección precoz a los nuevos tratamientos. Radiología. 2017. (25)

Hay que recordar que existen casos en los que se debe realizar mastectomía como primera opción; cuando existe contraindicación para recibir radioterapia, enfermedad multicéntrica, dificultad para obtener márgenes adecuados y cuando se desea un resultado cosmético favorable. En varios ensayos clínicos con seguimiento a 30 años, se ha podido demostrar que la cirugía conservadora de mama combinada con radioterapia ofrece los mismos porcentajes de supervivencia global que la mastectomía (26).

- **Manejo de la axila:** a lo largo del tiempo la disección de la axila ha sido un procedimiento estándar. A pesar de esto, el beneficio de este procedimiento cuando existen ganglios negativos desde la perspectiva clínica no ha sido demostrada, por lo que en este grupo de pacientes se ha adoptado la técnica del ganglio centinela. (12,26) El estudio NSABP B-32 y un

metaanálisis han confirmado la eficacia de esta técnica. La combinación de ambas permite la identificación del GC en más de 96% de los casos, con <5% de falsos negativos (26).

Enfermedad localmente avanzada

- **Manejo de la axila:** en pacientes con T3 y axila negativa que reciben tratamiento neoadyuvante, existe controversia con respecto al momento óptimo para ofrecer ganglio centinela (26). Las guías de la Red Nacional Integral de Cáncer (NCCN) recomiendan la implementación del ganglio centinela previo la quimioterapia neoadyuvante porque ofrece mayor información pronóstica para la planeación del tratamiento locorregional. La disección de región axilar complementaria se realiza al momento de la operación definitiva cuando el GC es positivo. La implementación de ganglio centinela de repetición en el escenario de posneoadyuvancia en pacientes con GC inicialmente positivo está contraindicada gracias a las altas tasas de falsos negativos (26).
- **Quimioterapia adyuvante:** el principal objetivo de esta terapia es eliminar la enfermedad micrometastásica, ya que la recurrencia sistémica es la principal causa de muerte en estas pacientes (12). La indicación del tratamiento sistémico se basa en factores del tumor (tamaño, grado de diferenciación, estado ganglionar, receptores hormonales, sobreexpresión o amplificación de HER-2, Ki-67, entre otros) y factores relacionados con la

paciente (edad, comorbilidades, estado funcional) (8).

- **Trastuzumab adyuvante:** es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra la proteína HER-2. Diversos estudios retrospectivos han demostrado que los tumores menores de 1 cm HER-2 positivos tienen un riesgo incrementado de recurrencia y muerte, también se ha visto el beneficio de un año de tratamiento con trastuzumab en recurrencia y muerte en los tumores menores de 2 cm con ganglios negativos; por ello, las guías del NCCN sugieren el empleo de trastuzumab y quimioterapia en mujeres con tumores T1b HER-2 positivo (8,12). Se conoce que este medicamento aumenta el riesgo de toxicidad cardíaca, que se manifiesta como disminución asintomática de la fracción de eyección y con menor frecuencia por insuficiencia cardíaca clínica (26). Se recomienda realizar ecocardiograma cada tres meses en pacientes con factores de riesgo (obesidad, hipertensión, FEVI limítrofe) o cada cuatro a seis meses en pacientes sin factores de riesgo. El beneficio de otros tratamientos biológicos como el del lapatinib o bevacizumab en el contexto adyuvante no ha sido demostrado (26).
- **Terapia endocrina adyuvante con receptores hormonales positivos:** el tamoxifeno es un miembro de la familia de los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERM) (12). Cinco años de tamoxifeno han demostrado una disminución en el riesgo de

recurrencia de 40% y en el riesgo de muerte de 35%, lo que se traduce en un beneficio absoluto del riesgo de recaída a 15 años de 12% y del riesgo de muerte de 9% (26). La dosis de 20 mg al día es la óptima, sin que exista beneficio en dosis mayores. Los beneficios de este son similares en mujeres premenopáusicas que en posmenopáusicas. Sin embargo, es importante tener en cuenta que el uso de este fármaco implica un riesgo de desarrollar cáncer endometrial de 1% y de enfermedad tromboembólica de 2%, así como ganancia de peso, depresión, disfunción sexual, síntomas vasomotores y síntomas ginecológicos (12).

- **Ablación ovárica:** en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama con receptores hormonales positivos, esta terapia ha demostrado una disminución de la recurrencia y la mortalidad. Los beneficios son similares a los que se obtienen con la quimioterapia. La ablación ovárica puede conseguirse con cirugía, radiación o agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) (26).
- **Radioterapia adyuvante:** está indicado en todos los pacientes que hayan sido sometidos a cirugía conservadora. Dos estudios aleatorizados demostraron reducción de las recurrencias locales. El riesgo de recurrencia posmastectomía se relaciona con el número de ganglios axilares positivos. La radioterapia se usa en las pacientes con cuatro o más ganglios metastásicos, evidencia de extensión extracapsular, márgenes quirúrgicos cercanos, tumor mayor de

5 cm de diámetro e invasión de la piel (12).

Enfermedad metastásica

La enfermedad metastásica puede clasificarse como de alto y bajo riesgo. Se define como de bajo riesgo aquellos pacientes con receptores hormonales positivos, HER-2 negativo, periodo libre de enfermedad mayor de dos años, y enfermedad metastásica limitada a tejidos blandos y hueso, con una supervivencia global de 3 a 5 años (12). En estos casos, el tratamiento de primera elección es el hormonal. Por alto riesgo se entienden los casos con receptores hormonales negativos, HER-2 positivo, intervalo libre de enfermedad mayor de dos años, enfermedad metastásica extensa, y afección visceral con una supervivencia aproximada de 12 meses (8). El tratamiento de elección es con quimioterapia y/o trastuzumab u otras terapias biológicas.

Enfermedad recurrente

- **Recaída local posmastectomía:** por lo general, la mayoría de las recaídas ocurre en la cicatriz dejada por la resección del tumor primario o cerca de ésta y se presenta como uno o más nódulos cutáneos o subcutáneos asintomáticos. Algunas pacientes se presentan con invasión difusa de la pared torácica e induración más allá de los límites del tratamiento local, lo cual se denomina carcinoma en coraza. Un 80% de las recaídas locales ocurren dentro de los primeros 5 años desde el tratamiento. El periodo libre de enfermedad es el mejor indicador de la supervivencia global. La radioterapia es el estándar

de tratamiento de las pacientes con recaída local (26).

- **Recaída local posterior a cirugía conservadora:** la mayoría ocurren a nivel de la cicatriz de la mastectomía o cercana a ella, entre los 2 a 7 años posterior al tratamiento. Parece tener mejor pronóstico la recaída después del tratamiento conservador en comparación con la recaída local después de la mastectomía. El tratamiento estándar de una recaída local aislada es la mastectomía, cuya supervivencia libre de enfermedad a 5 años es de 60 a 75% (26).

CONCLUSIÓN

El riesgo de padecer cualquier tipo de cáncer incrementa con la edad, en parte por la exposición mantenida a múltiples factores de riesgo. En el caso del cáncer de mama, éste aumenta principalmente a

partir de la quinta década de vida y es la neoplasia maligna más frecuente en mujeres, sin embargo, su etiología aún es poco conocida. Se plantea que una de cada 14 mujeres podría presentar cáncer de mama en algún momento de su vida (8). A toda paciente con sospecha de cáncer de mama, debe realizarse un adecuado examen físico, pruebas de imágenes, estudios histológicos y moleculares, no solo para contar con un adecuado estadiaje local y sistémico, sino también para obtener información acerca del comportamiento, y la respuesta del tumor a diferentes terapias hormonales y citotóxicas beneficiosas para la paciente. De igual manera, la prevención y el diagnóstico temprano de la enfermedad es fundamental para la sobrevida de las afectadas y en esto radica la importancia de la realización de campañas educativas, de los sistemas de tamizaje y avances tecnológicos en la medicina moderna.

REFERENCIAS

1. Lugones M, Ramírez M. Aspectos históricos y culturales sobre el cáncer de mama. Rev Cubana Med Gen Integr [Internet]. 2009 Sep [citado 2019 Mar 12]; 25(3). 160-166. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252009000300020&lng=es
2. Ruiz S, Villanueva A. Evolución del cáncer de mama a través de la historia. Gaceta Médica de Bilbao. 2000; 97(2): 35-36. [https://doi.org/10.1016/S0304-4858\(00\)74324-1](https://doi.org/10.1016/S0304-4858(00)74324-1).
3. Esserman L, Joe B. Clinical features, diagnosis, and staging of newly diagnosed breast cancer [Internet]. Waltham (MA): UpToDate Inc; 2019 [cited 2019 March 09]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-staging-of-newly-diagnosed-breast-cancer?search=clinical%20features%20breast%20cancer&source=search_result&selectedTitle=1~150&u_sage_type=default&display_rank=1.
4. Esserman L, Joe B. Diagnostic evaluation of women with suspected breast cancer [Internet]. Waltham (MA): UpToDate Inc; 2019 [cited 2019 March 06]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/diagnostic-evaluation-of-women-with-suspected-breast-cancer?source=mostViewed_widget
5. Aguiar G, Sánchez C. Cáncer de mama en mujeres jóvenes ¿por qué está aumentando? [Internet]. Michoacán (CDMX): Fundación Cimab; 2017 [cited 2019 March 06]. Available from: <http://www.cimab.org/articulos-de-interes/cancer-de-mama-en-mujeres-jovenes-por-que-esta-aumentando>

6. Troyan S, MD. Breast cancer in women. DynaMed [Internet]. Massachusetts: EBSCO Industries; 2018 [cited 2019 March 19]. Available from: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=dme&AN=113654&site=dynamed-live&scope=site>
7. Troyan S, MD. Early and locally advanced noninflammatory breast cancer [Internet]. Massachusetts: EBSCO Industries; 2018 [cited 2019 March 19]. Available from: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=dme&AN=921332&site=dynamed-live&scope=site>
8. Fauci AS, Hauser SL, Jameson J, Kasper DL, Longo DL, Loscalzo J. Cáncer de mama-Harrison Principios de Medicina Interna [Internet]. New York (NY): McGraw-Hill Global Education Holdings LLC; 2018 [Recuperado el 15 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?sectionid=203644540&bookid=2461&Resultclick=2#1161977997>
9. Vich P, Brusint B, Álvarez-Hernández C, Cuadrado-Rouco C, Díaz-García N, Redondo-Margüello E. Actualización del cáncer de mama en Atención Primaria (I/V). SEMERGEN - Medicina de Familia. 2014 09 ;40(6): 326-333. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2014.02.012>
10. Vial MT, Ibarra Á. Anatomía patológica y tumores hereditarios. Revista Médica Clínica Las Condes. 2017 07; 28(4): 591-597. <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2017.07.002>
11. Bland K, Hunt KK, Robertson JR, I. (2015). Mama - Schwartz principios de cirugía [Internet]. New York (NY): McGraw-Hill Global Education Holdings LLC; 2015 [Recuperado el 25 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1513§ionid=98625451&jumpsectionid=98625572#1119716502>
12. Bradshaw KD, Corton MM, Halvorson LM, Hoffman BL, Schorge JO, Schaffer JI. Enfermedad mamaria - Williams Ginecología [Internet]. New York (NY): McGraw-Hill Global Education Holdings LLC; 2017 [Recuperado el 20 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2162§ionid=165576510&jumpsectionid=165576620#1144481688>
13. Esserman L, Joe B. Clinical features, diagnosis, and staging of newly diagnosed breast cancer [Internet]. Waltham (MA): UpToDate Inc; 2019 [cited 2019 March 09]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-staging-of-newly-diagnosed-breast-cancer?search=clinical%20features%20breast%20cancer&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
14. Collins L, Laronga C, Wong J. Breast ductal carcinoma in situ: Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis [Internet]. Waltham (MA): UpToDate Inc; 2019 [cited 2019 March 11]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/breast-ductal-carcinoma-in-situ-epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=BREAST%20DUCTAL&source=search_result&selectedTitle=3~76&usage_type=default&display_rank=3
15. Slanetz P, Venkataraman S. Breast imaging for cancer screening: Mammography and ultrasonography [Internet]. Waltham (MA): UpToDate Inc; 2019 [cited 2019 March 06]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/breast-imaging-for-cancer-screening-mammography-and-ultrasonography?source=autocomplete&index=3~4&search=BREAST%20IMA>
16. Elmore J. Screening for breast cancer: Strategies and recommendations [Internet]. Waltham (MA): UpToDate Inc; 2019 [cited 2019 March 09]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/screening-for-breast-cancer-strategies-and->

[recommendations?search=screening%20breast%20cancer&source=search_result&selectedTitle=1~106&usage_type=default&display_rank=1](#)

17. Elmore J. Screening for breast cancer: Evidence for effectiveness and harms [Internet]. Waltham (MA): UpToDate Inc; 2019 [cited 2019 March 08]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/screening-for-breast-cancer-evidence-for-effectiveness-and-harms?source=mostViewed_widget
18. Slanetz P. MRI of the breast and emerging technologies [Internet]. Waltham (MA): UpToDate Inc; 2019 [cited 2019 March 09]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/mri-of-the-breast-and-emerging-technologies?source=mostViewed_widget
19. Sabel M. Clinical manifestations and diagnosis of a palpable breast mass [Internet]. Waltham (MA): UpToDate Inc; 2019 [cited 2019 March 08]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-a-palpable-breast-mass?search=clinical%20manifestations%20and%20diagnosis%20breast%20mass&source=search_result&selectedTitle=1~133&usage_type=default&display_rank=1
20. Sickles E, D'Orsi C, Bassett L, et al. ACR BI-RADS® Mammography [Internet]. Reston (VA): American College of Radiology; 2013 [cited 2019 March 09]. Available from: <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/Bi-Rads>.
21. Harlow S, Weaner D. Overview of Sentinel Lymph Node biopsy in breast cancer. [Internet]. Waltham (MA): UpToDate Inc; 2019 [cited 2018 March 05]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-sentinel-lymph-node-biopsy-in-breast-cancer?search=Overview%20of%20sentinel%20lymph%20node%20biopsy%20in%20breast%20cancer&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
22. Hammond M. Hormone Receptors in breast cancer: Clinical utility and guideline recommendations to improve test accuracy [Internet]. Waltham (MA): UpToDate Inc; 2019 [cited 2018 March 05]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/hormone-receptors-in-breast-cancer-clinical-utility-and-guideline-recommendations-to-improve-test-accuracy>
23. Palacios Calvo J, Albanell J, Rojo F, Ciruelos E, Aranda-López I, Cortés J, García-Caballero T, Martín M, López-García MÁ, Colomer R. Consenso de la Sociedad Española de Anatomía Patológica y la Sociedad Española de Oncología Médica sobre biomarcadores en cáncer de mama. Revista Española de Patología. 2018 04; 51(2): 97-109. <https://doi.org/10.1016/j.patol.2017.12.002>
24. Penault-Llorca F, Radošević-Robin N. Ki67 assessment in breast cancer: an update. Pathology. 2017 02;49(2):166-171. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2016.11.006>
25. Merino Bonilla J, Torres Tabanera M, Ros Mendoza L. El cáncer de mama en el siglo XXI: de la detección precoz a los nuevos tratamientos. Radiología. 2017 09; 59(5): 368-379. <https://doi.org/10.1016/j.rx.2017.06.003>
26. Díaz D, Dulin R, Gómez Á, Medina F, Miranda A, Navarro Y, Salinas C, Sánchez V, Sierra J. Cáncer de mama - Manual de Oncología [Internet]. New York (NY): McGraw-Hill Global Education Holdings LLC; 2017 [Recuperado el 22 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?sectionid=180364437&bookid=2306&Resultclick=2#1150226695>

Eventos tromboembólicos y el embarazo: actualización en anticoagulación en mujeres embarazadas

Thromboembolic events and pregnancy: an update on anticoagulation in pregnant women



¹**Dra. Ana Elena Camacho Solís**

Investigadora independiente, San José, Costa Rica
anaelena.cs25@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0001-5276-1432>

²**Dra. Ana Milena Méndez Zamora**

Investigadora independiente, San José, Costa Rica
anamilems@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0003-0414-7336>

³**Dra. Ana Camila Martín Zamora**

Investigadora independiente, San José, Costa Rica
acamilamartin@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0003-3004-3207>

RECIBIDO

CORREGIDO

ACEPTADO

30/03/2019

04/04/2019

16/04/2019

RESUMEN

El embarazo se asocia a múltiples cambios fisiológicos y anatómicos que llevan a un estado protrombótico. Este estado incrementa 5 veces el riesgo de tromboembolismo venoso. Además, durante el periodo de gestación y puerperio existen otras condiciones, independientes o relacionadas con el embarazo, en las cuales la trombopprofilaxis farmacológica o la anticoagulación están indicadas. El iniciar la terapia anticoagulante en la mujer embarazada implica un balance de riesgos y beneficios para la madre y el feto así como consideraciones especiales según el tiempo de gestación. La heparina de bajo peso molecular es el tratamiento de elección en la mayoría de las indicaciones, sin embargo, existen casos en los que la warfarina o los anticoagulantes orales directos son de utilidad y están indicados como primera línea.

PALABRAS CLAVE: trombosis; tromboembolismo venoso; embarazo; anticoagulantes; heparina; warfarina.

¹Médico general, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR). Código médico: 15816
anaelena.cs25@gmail.com.

²Médico general, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR). Código médico: 15876
anamilems@gmail.com.

³Médico general, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR). Código médico: 15875
acamilamartin@gmail.com.



ABSTRACT

Pregnancy is associated with multiple physiological and anatomical changes that make it a prothrombotic state. The combination of such factors results in a 5-fold increase in the risk for venous thromboembolism in these patients. There are multiple conditions, independent or related to pregnancy, in which there is an indication for pharmacological thromboprophylaxis or anticoagulation during pregnancy and the postpartum period. In order to start anticoagulant therapy in a pregnant woman the risks and benefits for both the woman and the fetus should be taken into consideration according to the time of gestation. Even though low molecular weight heparins are the treatment of choice for most indications, there are cases in which warfarin or direct oral anticoagulants are of use and may be the first line of treatment.

KEYWORDS: thrombosis; venous thromboembolism; pregnancy; anticoagulants; heparin; warfarin.

INTRODUCCIÓN

La decisión de anticoagular a una mujer embarazada implica un delicado balance de los riesgos tromboembólicos que posee la madre y los riesgos de hemorragia del feto. Los compuestos de heparina, especialmente la heparina de bajo peso molecular (HBPM), por su seguridad en el embarazo han llegado a ser los fármacos de elección ante la mayoría de los escenarios clínicos, sin embargo, no siempre son la primera línea de tratamiento. Por esta razón, integrar las indicaciones de uso, la farmacocinética y la farmacodinamia de los anticoagulantes con la fisiología del embarazo para la respectiva edad gestacional es vital para poder individualizar los casos. De esta manera, se pretende lograr una selección idónea y juiciosa del anticoagulante a utilizar como primera línea con el objetivo de alcanzar un balance de riesgos capaz de llevar a un resultado óptimo tanto para la madre

como para el feto. Este artículo pretende hacer una revisión de la literatura que le permita al clínico enfrentarse con seguridad ante la compleja decisión de anticoagular a una paciente embarazada (1,2).

PATOGÉNESIS DE LOS EVENTOS TROMBÓTICOS DURANTE EL EMBARAZO

El embarazo se asocia a cambios anatómicos y fisiológicos que aumentan el riesgo de trombosis, al presentar alteraciones que contribuyen a los tres factores incluidos en la tríada fisiopatológica de Virchow. Dichos factores, que incluyen hipercoagulabilidad, estasis venosa y lesión endotelial, se presentan en distintos grados y momentos durante el transcurso del embarazo (3). La combinación de estos factores resulta en el incremento en 5 veces del riesgo de

tromboembolismo venoso (TEV) en mujeres embarazadas, en comparación con la población general (4). Este riesgo aumenta conforme progresa el embarazo, estando presente desde el primer trimestre de gestación, inclusive antes de la aparición de los cambios anatómicos significativos. Y a pesar de que el riesgo es mayor en el tercer trimestre, en comparación con el primer o segundo trimestre, el mayor riesgo se presenta durante el puerperio, especialmente durante la primera semana postparto (3). Lo anterior se ilustra por la observación de que la mitad de todos los eventos tromboticos asociados al embarazo ocurren en los 9 meses de gestación, pero que el restante 50% ocurre en las primeras 6 semanas después del parto. Después de 6 semanas el riesgo de trombosis se mantiene levemente elevado hasta los 3 meses postparto, para normalizarse posteriormente a los valores preconcepcionales (5).

La patogénesis de los eventos tromboticos asociados al embarazo es multifactorial y heterogénea, pero se destaca al estado de hipercoagulabilidad inducida por los cambios hormonales como uno de los principales factores asociados (4). Dicho estado está relacionado con el aumento fisiológico en la actividad de diversos factores procoagulantes con un descenso concomitante en la actividad de factores anticoagulantes, y con la inhibición de la fibrinólisis (5). En el embarazo hay un aumento en las concentraciones del fibrinógeno, el factor de von Willebrand y de los factores VII, VIII, X, los cuales tienden a incrementar la propensión a la formación de coágulos (6). Asimismo, se da un descenso del 40-60% en la actividad de la proteína S, resultado de la

disminución en la producción total de proteína S inducida por estrógenos y de un aumento en la proteína ligadora de C4b, que se une a la proteína S (7). Adicionalmente, hay una reducción en la fibrinólisis, asociado a un aumento de 5 veces en los niveles del inhibidor del activador del plasminógeno 1, y al aumento marcado durante el tercer trimestre del inhibidor del activador del plasminógeno 2 asociado a su producción placentaria (7).

Por otra parte, ciertos factores anatómicos asociados con el embarazo contribuyen a la estasis venosa. En las mujeres embarazadas, la presión ejercida por el útero grávido sobre la vasculatura pélvica y la vena cava inferior promueve un enlentecimiento del retorno venoso de las extremidades inferiores, lo cual aumenta conforme progresa la gestación (7). Cuando ocurre trombosis venosa profunda durante el embarazo, es más probable que sea de carácter proximal y que involucre la extremidad inferior izquierda, con frecuente asociación de las venas ilíacas e iliofemorales. Esta distribución se asocia con el aumento de la estasis venosa en la pierna izquierda, por la compresión de la vena ilíaca izquierda por parte de la arteria ilíaca derecha, además de la compresión de la vena cava inferior por el útero grávido (3). Finalmente, la lesión endotelial, el último componente de la tríada de Virchow, ocurre durante el parto y la cesárea (7). Es importante destacar que la vía de parto también está relacionada con el riesgo de TEV. El parto por cesárea aumenta 4 veces el riesgo de TEV en comparación con el parto vaginal. Adicionalmente, el riesgo de TEV aumenta si se presentan complicaciones del parto en el puerperio,

como la hemorragia postparto o infección (3).

Con respecto a los factores de riesgo asociados a TEV en mujeres gestantes, éstos pueden ser independientes o asociados con la gestación. El antecedente personal de trombosis es el factor de riesgo individual más importante para TEV en este periodo, ya que el riesgo de TEV recurrente aumenta de 3 a 4 veces en estas mujeres, y el 15 a 25% de todos los casos de TEV durante el embarazo son eventos recurrentes. El siguiente factor de riesgo más importante es la presencia de trombofilias, tanto hereditarias como adquiridas, al describirse su presencia en un 20 a 50% de los casos (3). Otros factores de riesgo que contribuyen al riesgo de trombosis son los antecedentes heredofamiliares de eventos tromboticos, edad mayor a 35 años, obesidad, hipertensión arterial, diabetes, enfermedades inflamatorias crónicas, y condiciones asociadas con el embarazo, como gestaciones múltiples, preeclampsia, síndrome de HELLP e inmovilización (5).

ANTICOAGULACIÓN EN EL EMBARAZO

Existen múltiples condiciones en las que se requiere alcanzar la anticoagulación durante el embarazo y el postparto. Las mujeres que ya recibían tratamiento anticoagulante por alguna indicación como lo son historia de trombosis no provocada, trombosis recurrente, trombofilias, válvulas mecánicas o síndrome antifosfolípido (SAF), deben continuar con éste, ameritando según el caso una transición a un fármaco con conocida seguridad en el embarazo (1).

Es importante estratificar el riesgo individualmente en cada paciente para determinar el tipo de tratamiento que requerirá durante dicho periodo. Las mujeres con eventos agudos como TEV durante el embarazo también requerirán anticoagulación sistémica (6).

Trombofilias y tromboembolismo venoso

El Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG) da recomendaciones específicas para la anticoagulación en este tipo de pacientes según sus características y nivel de riesgo. Las mujeres sin trombofilia, con historia de un sólo episodio de TEV asociado a estrógenos o embarazo deben recibir anticoagulación en dosis profiláctica durante todo el embarazo y 6 semanas postparto, debido al riesgo de potencial recurrencia. Las mujeres con historia de un episodio de TEV no provocado por un motivo conocido y aquellas con historia de 2 o más episodios de TEV se consideran de alto riesgo, y por lo tanto deben también ser manejadas con anticoagulación, con una dosis más elevada en el postparto. Por otro lado, aquellas con historia de un único episodio provocado por un motivo conocido como cirugía, trauma o inmovilización (sin relación a estrógenos o embarazo) no requerirán tratamiento, se recomienda únicamente observación (3,9).

En el caso de pacientes portadoras de una trombofilia considerada de bajo riesgo como heterocigotas del factor V de Leiden, heterocigotas de la mutación del gen de protrombina y portadoras de una deficiencia de proteína C o S, se manejarán según sus características e historia personal. Aquellas sin historia

personal de TEV y sin historia familiar de importancia no requerirán anticoagulación. Si por otro lado, poseen un factor de riesgo adicional como historia familiar de TEV en un familiar de primer grado, deberán recibir anticoagulación en dosis profilácticas únicamente en el periodo de 6 semanas postparto. Mientras tanto, el poseer historia personal de un episodio de TEV las hará candidatas a recibir anticoagulación en dosis profilácticas durante todo el periodo de gestación y postparto (3). Por otro lado, las mujeres con trombofilias de alto riesgo como homocigotas del factor V de Leiden, homocigotas de la mutación del gen de protrombina, heterocigotas con ambas mutaciones o aquellas portadoras de deficiencia de antitrombina, deberán ser todas tratadas con anticoagulación en dosis profilácticas (3).

Válvulas mecánicas

Este apartado se explica a profundidad en el apartado de la warfarina.

Síndrome antifosfolípido (SAF)

El SAF se caracteriza por un riesgo aumentado ambos de eventos tromboembólicos y morbilidad en el embarazo, por lo que es de vital importancia tratarlo en la población de mujeres gestantes. En mujeres embarazadas con SAF e historia de pérdidas gestacionales recurrentes (3 o más), estudios han demostrado que agregar heparinas de bajo peso molecular a la aspirina que asocian a un menor riesgo de pérdida que al utilizar aspirina únicamente (10,11). Por lo tanto, se recomienda el uso de ambos fármacos en dichas pacientes (6,11). Aquellas mujeres portadoras de SAF con historia de eventos tromboembólicos, siempre necesitarán de anticoagulación durante el embarazo. Las pacientes con historia de eventos

tromboembólicos sin anticoagulación pre-embarazo, deberán utilizar HBPM a dosis profilácticas durante la gestación y postparto. Aquellas que por el contrario sí utilizan anticoagulación fuera del embarazo, deberán utilizar HBPM a dosis terapéuticas durante el mismo periodo (6).

Tromboembolismo venoso agudo

En mujeres embarazadas que presenten un episodio de TEV agudo, se deberá iniciar tratamiento inmediatamente ya sea con HNF o HBPM a dosis terapéuticas. Debido a que no se conoce el tiempo óptimo para el tratamiento de estas pacientes, basándose en los datos de la población no gestante, se recomienda un mínimo de 3 meses de tratamiento anticoagulante posterior al evento. Como el riesgo de trombosis continúa durante el embarazo y 6 semanas postparto, se recomienda continuar el tratamiento durante todo este tiempo aunque el evento haya sucedido al inicio del embarazo (6).

FÁRMACOS ANTICOAGULANTES EN EL EMBARAZO

• Heparina

Actualmente, la heparina no fraccionada (HNF) y la HBPM son los anticoagulantes más utilizados dentro de la categoría de anticoagulantes parenterales. Éstos son parte de los anticoagulantes parenterales indirectos, ya que su actividad está mediada por cofactores plasmáticos (12). El efecto anticoagulante de la heparina se descubrió inicialmente en el 1916, pero no fue hasta los años 1930 que se desarrolló la HNF como compuesto (13). El mecanismo de acción de la HNF se basa en aumentar la actividad de la antitrombina en la inactivación de tanto la trombina como el factor Xa, mediante un

cambio en su conformación (12). Su vía de administración es por medio de inyección subcutánea o infusión intravenosa, pero presenta el inconveniente que su farmacocinética no es predecible. Por lo anterior, cuando se utiliza para anticoagulación, se requiere monitoreo de su actividad y ajustes según el tiempo parcial de tromboplastina (TPT) (13).

Posteriormente, en los años 1980, se desarrolló la HBPM, por medio de la despolimerización de las cadenas de HNF (13). La HBPM también actúa al favorecer la actividad de la antitrombina, pero presenta un mayor efecto en la inhibición del factor Xa que de la trombina (12). Su vía de administración es por inyección subcutánea, tanto para su uso como tromboprofilaxis o anticoagulación. Con respecto a sus características farmacocinéticas, la HBPM presenta una farmacocinética predecible y una vida media mayor (aproximadamente 4 horas), lo que permite establecer esquemas de dosificación específicos para cada indicación según el peso materno, sin la necesidad de monitorización estricta (13). Algunos estudios pequeños sugieren la posibilidad de utilizar los niveles de anti-factor Xa para el ajuste de la dosis de HBPM, pero se argumenta que las mujeres embarazadas pueden no requerir dicha monitorización al no haber estándares establecidos en esta población específica del valor óptimo de éste o de la frecuencia de su monitorización (8).

Durante décadas se han utilizado las heparinas en el contexto de mujeres embarazadas. Tanto la HNF como la HBPM no son capaces de cruzar la barrera placentaria y no se han asociado

con efectos teratogénicos, por lo que son consideradas la primera línea de terapia farmacológica en la mayoría de las indicaciones de anticoagulación en mujeres embarazadas. Adicionalmente, su absorción por vía oral no es significativa, por lo que su uso durante la lactancia es seguro a pesar de estar presentes en cantidades mínimas en la leche materna (6). Por su perfil de seguridad superior y la facilidad de su administración, el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología, ACOG, recomienda el uso de la HBPM sobre la HNF para la prevención y tratamiento de TEV en mujeres embarazadas. A pesar de que hay pocos estudios comparativos del uso de HBPM en el embarazo, múltiples estudios en la población no embarazada han asociado a la HBPM con menos resultados adversos en comparación con la HFN. Algunas posibles ventajas a corto y largo plazo del uso de la HBPM incluyen menos episodios de sangrado, una respuesta terapéutica más predecible, menor riesgo de trombocitopenia inducida por heparina, y menos pérdida de densidad mineral ósea (3). En la **TABLA 1** se detallan los esquemas de dosificación de heparina más comúnmente utilizados durante el embarazo, tanto en mujeres embarazadas con indicación para profilaxis como para anticoagulación (8). Las mujeres con indicación para anticoagulación idealmente deben recibir consejería preconcepcional.

En las mujeres en terapia con anticoagulantes orales directos, éstos se deben sustituir por warfarina o HBPM cuando inician los intentos por concebir, ya que no hay evidencia de los posibles

TABLA 1. Esquemas de dosificación de heparina en pacientes embarazadas.	
Dosis profiláctica	Dosis terapéutica
Heparina de bajo peso molecular	
-Enoxaparina, 40 mg subcutáneo 1 vez por día -Dalteparina, 5000 unidades subcutáneo 1 vez por día	-Enoxaparina 1.5 mg/kg 1 vez al día o 1 mg/kg cada 12 horas subcutáneo -Dalteparina 200 unidades/kg 1 vez al día o 100 unidades/kg cada 12 horas
Heparina no fraccionada	
-HNF 5000-7500 unidades subcutáneo cada 12 horas durante el primer trimestre -HNF 7500-10000 unidades subcutáneo cada 12 horas durante el segundo trimestre -HNF 10000 unidades subcutáneo cada 12 horas durante el tercer trimestre	-HNF en una dosis inicial de 250 unidades/kg* subcutáneo cada 12 horas, ajustado posteriormente para alcanzar un TPT dentro del rango terapéutico 6 horas después de la inyección.
Fuente: Fogerty AE. Challenges of Anticoagulation Therapy in Pregnancy. <i>Curr Treat Options Cardio Med.</i> 2017; 19(10):1-13.	

efectos de la exposición en el embarazo temprano. Si las mujeres con deseos de concebir se encuentran utilizando warfarina, se recomienda el uso de pruebas de embarazo desde el primer día de atraso en el ciclo menstrual, y de ser éste resultado positivo, se debe sustituir éste fármaco por HBPM y revertir los efectos de la warfarina mediante suplementos orales de vitamina K. Se debe realizar este cambio antes de las 6 semanas de gestación, por los posibles efectos teratogénicos asociados a los antagonistas de la vitamina K (6).

En el contexto de TEV de diagnóstico durante el embarazo, la HBPM es la primera línea de tratamiento. Una revisión de Cochrane de 22 estudios de pacientes con TEV demostró que la HBPM fue superior a la HNF, al asociar menor tasa de recurrencia de TEV o extensión de ésta, menores episodios de sangrado mayor después de iniciado el tratamiento y menor mortalidad total. En estas pacientes se utilizan los esquemas terapéuticos ajustados según peso, y por

vía subcutánea. (LIM) El uso de HNF intravenoso puede ser considerado como el tratamiento inicial en casos de tromboembolismo pulmonar o en situaciones en las cuales pueda ser necesario la inducción del parto, cirugía o trombolisis (3).

Las decisiones acerca del momento del parto en pacientes en tratamiento con HBPM o HNF se deben basar en las indicaciones obstétricas usuales, tomando en cuenta como meta el mantener una anticoagulación adecuada durante el embarazo al igual que evitar un efecto adverso durante el parto que esté asociado a la coagulación (3). Se recomienda que en las mujeres que reciben HBPM como profilaxis se descontinúe el fármaco al menos 12 horas antes de la inducción del parto o parto por cesárea. De igual forma, se debe descontinuar la HBPM al menos 24 horas antes en las mujeres que reciben niveles terapéuticos para anticoagulación. En ambos casos, se debe esperar dicho intervalo de tiempo establecido antes del

uso de anestesia neuroaxial, por el riesgo de hematoma epidural o espinal. En los casos de inicio espontáneo de la labor de parto, se debe suspender el uso de HBPM en el momento que inician las contracciones o si hay ruptura de membranas (5). Por otra parte, las mujeres que reciben dosis de HNF mayores a 7500 unidades subcutáneas dos veces al día, se recomienda suspender el fármaco al menos 12 horas antes, además de la evaluación por laboratorio de los parámetros de la coagulación (3).

Con respecto a la reiniciación de la terapia anticoagulante en el postparto, se recomienda no reiniciarla antes de transcurridas 4 a 6 horas posterior a un parto vaginal, o 6 a 12 horas posterior a parto por cesárea. Además, en los casos de bloqueo neuroaxial, se recomienda diferir el reinicio de HBPM por al menos 24 horas después de su aplicación y 4 horas posterior a la suspensión del catéter. Posteriormente, en las mujeres que requieren menos de 6 semanas de terapia posterior al parto, usualmente se utiliza la HPBM como tratamiento, ya que la utilidad de la warfarina es limitada porque usualmente se requieren de 1 a 2 semanas para alcanzar los rangos terapéuticos (3).

- **Warfarina**

La warfarina es el anticoagulante oral más antiguo que existe. Su descubrimiento remonta a 1939 donde fue identificado, por primera vez, el dicumarol. A partir de este compuesto se elaboró un congénere sintético al que se le llamó warfarina. Este fármaco es un antagonista de la vitamina K. Su mecanismo de acción es a través de la inhibición de la enzima vitamina K epóxido reductasa. Al inhibir dicha

enzima, no se logra regenerar la vitamina K reducida que es necesaria para la carboxilación que permite la síntesis de proteínas biológicamente activas. Por lo tanto, los factores dependientes de vitamina K permanecerán como prozimógenos no funcionales dándole a la warfarina su efecto anticoagulante (14).

El uso de la warfarina en el embarazo se viene estudiando desde hace más de cuatro décadas. Se contraindicó por primera vez a finales de 1970, pero hasta 1980 se publicó el primer estudio que reportaba los efectos adversos de dicho fármaco en el embarazo. En el 2002 se publicó un segundo estudio que confirmaba dichos efectos adversos. Gracias a estas dos publicaciones se sabe que el uso de la warfarina en embarazadas puede originar defectos congénitos y aborto, sin embargo sí existen indicaciones para su uso durante la gestación (15). Los efectos adversos de la warfarina se dan gracias a que cruza libremente la barrera placentaria, pero estos varían de acuerdo con el trimestre del embarazo en el cual se esté utilizando. Durante el primer trimestre, está asociada a un síndrome fetal caracterizado por hipoplasia nasal y calcificaciones epifisarias puntiformes similares a la condrod displasia punteada. La teoría fisiopatológica que sustenta dicho síndrome fetal es que la inhibición de la vitamina K epóxido reductasa inhibe la formación de vitamina K reducida que es la encargada de carboxilar dos componentes esenciales para el depósito de calcio y, por ende, la formación de hueso. Este proceso de osificación ósea tiene su periodo crítico de las 6 a las 12 semanas de gestación. Por lo tanto, la interrupción de su uso antes de las 6

semanas puede prevenir la embriopatía warfarínica. Durante el segundo o tercer trimestre del embarazo, el uso de warfarina se ha asociado a mayor riesgo de muerte fetal intra útero, aborto, muerte neonatal y, principalmente, a riesgo de sangrado. El riesgo de sangrado es especialmente importante a nivel de sistema nervioso central ya que puede llevar a anomalías del mismo como retardo mental, ceguera, espasticidad y convulsiones en el niño. Este riesgo aumenta para el feto aún más durante el parto vaginal por lo que alguna literatura recomienda realizar una cesárea una vez iniciada la labor de parto en mujeres anticoaguladas con warfarina (1,2,15).

La anticoagulación con warfarina durante el embarazo ha sido ampliamente sustituida por la anticoagulación con los compuestos de heparina, especialmente la heparina de bajo peso molecular (HBPM). La única excepción es en mujeres embarazadas con una válvula cardíaca mecánica. En este caso, múltiples estudios han demostrado una mayor incidencia de eventos trombóticos asociados al uso de compuestos de heparina. Uno de estos estudios demostró una incidencia de 3.9% de eventos trombóticos en mujeres embarazadas tomando warfarina a lo largo del embarazo versus 9.2% si recibían heparina no fraccionada (HNF) en el primer trimestre seguido de warfarina en el segundo y tercer trimestre o de 33% si recibían HNF durante todo el embarazo. Además, aunque todavía en discusión, se cree que los efectos adversos de dicho fármaco son dosis dependiente y se presentan con menor incidencia en mujeres que toman menos de 5mg cada día de warfarina (16). Las mujeres con válvulas cardíacas mecánicas presentan,

por las razones expuestas, un conflicto para el clínico de riesgo beneficio para la madre y el feto a la hora de seleccionar un anticoagulante. Ante dicha polémica, el Colegio Americano de Cardiología y la Asociación Americana de Corazón (ACC/AHA, por sus siglas en inglés) dieron recomendaciones para estos casos específicos en sus guías de anticoagulación. Ellos brindan cuatro recomendaciones con nivel de evidencia I. La primera es que las mujeres con válvulas cardíacas mecánicas anticoaguladas con warfarina deben tener un INR terapéutico de 2-3 (INR de 2,5- 3,5 para válvulas mecánicas mitrales). En la segunda dicen que, en mujeres embarazadas, se puede utilizar warfarina para llegar a niveles terapéuticos de INR durante el segundo y tercer trimestre del embarazo. De tercero recomiendan que se debe discontinuar la warfarina e iniciar HNF intravenosa antes del parto vaginal con un objetivo de TPT dos veces mayor que el valor que se tomó de control. Por último, su cuarta recomendación es agregar aspirina a dosis bajas (75 a 100 mg) durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (16).

Esta guía deja pautas más claras para el segundo y tercer trimestre con un buen nivel de evidencia. En el primer trimestre, dan dos recomendaciones con un nivel de evidencia IIa. La primera es continuar warfarina durante el primer trimestre del embarazo si la dosis para alcanzar un INR terapéutico es igual o menor a 5 mg cada día y previo a discutir los riesgos con la paciente. La segunda recomendación es utilizar HBPM dos veces al día con un niveles anti-Xa de 0,8 IU/mL a 1,2 IU/mL medidos 4 a 6 horas después de la administración durante el primer trimestre del embarazo si la dosis diaria de

warfarina supera los 5 mg por día para alcanzar un INR terapéutico (17). En resumen, las guías proponen que la warfarina a bajas dosis (menores o iguales a 5 mg cada día) están indicadas a lo largo de todo el embarazo en mujeres con válvulas cardíacas mecánicas. Este anticoagulante se debe sustituir por HBPM únicamente si se exceden los 5mg diarios y su cambio sería exclusivo para el primer trimestre. Cabe destacar que todas las recomendaciones brindadas exigen un estricto control prenatal desde el inicio del embarazo (1). El uso de warfarina durante el postparto es seguro ya que no se documentan concentraciones de dicho fármaco en la leche materna. Esto la convierte en una buena opción de anticoagulante oral en el postparto, sin limitaciones particulares como sí las que tiene durante el embarazo. Igual que en mujeres no embarazadas, se recomienda hacer una transición a warfarina con puente de HNF o HBPM. En pacientes con una válvula cardíaca mecánica se puede reiniciar la warfarina 24 horas después del parto con la debido transición usando compuestos de heparina como puente (3).

Anticoagulantes orales directos

La Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) indica que los anticoagulantes orales directos - como dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxaban - no deben ser utilizados en mujeres embarazadas, planeando un embarazo o dando lactancia materna. En el caso de una mujer que quede embarazada de manera no intencional utilizándolos, recomiendan suspenderlos de inmediato y sustituirlos por HBPM (18). Lo anterior se debe a que se conoce que dichos medicamentos cruzan la placenta,

y existe aún falta de evidencia confiable sobre sus efectos potenciales en feto (6). Cabe destacar que en un estudio realizado en una pequeña población de pacientes con exposición involuntaria a anticoagulantes orales directos en el embarazo, el riesgo de embriopatía resultó ser al menos no superior al de aquel descrito con antagonistas de la vitamina K (19).

Fondaparinux

El fondaparinux es un pentasacárido sintético inhibidor del factor Xa, cuyo perfil de seguridad en el embarazo aún permanece incierto. Se conoce que dicho fármaco cruza la placenta, sin embargo no existen datos claros en cuanto a su relación con posibles malformaciones congénitas (6). Una publicación reciente documentó que en mujeres embarazadas utilizando el medicamento, la tasa de complicaciones en el embarazo fue similar a aquella de la población general (20). El Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG), recomienda Fondaparinux para anticoagulación en aquellas mujeres embarazadas que hayan presentado ya sea alergias cutáneas severas con el uso de heparinas de bajo peso molecular o trombocitopenia inducida por heparina (TIH) (3). Debido a su larga vida media (17 horas), se recomiendan 5 días de tiempo entre su última dosis y la anestesia epidural (8).

Danaparoid

El danaparoid es un inhibidor indirecto del factor Xa, actualmente considerado un fármaco de categoría B en el embarazo. Estudios han demostrado que no cruza la placenta y no se detecta en leche materna (6,8). Se considera otra opción para la anticoagulación en embarazadas con

historia de TIH, no obstante, su uso es menos común debido a su disponibilidad limitada en varios países (21).

Argobatrán

El argobatrán es un inhibidor directo de la trombina (IIa) intravenoso, por lo que su uso en el embarazo es más limitado. Es considerado categoría B en embarazo, aunque su evidencia en cuanto a seguridad en humanos proviene principalmente de un pequeño número de reportes de casos (8). Debido a su vida media corta de 40 minutos, permite un tiempo más corto entre su dosis y el uso de anestesia neuroaxial. Por lo tanto, un posible uso es en el momento de parto en una embarazada siendo tratada por TIH (6).

CONCLUSIÓN

La afectación de la triada de Virchow durante el embarazo lleva a que el mismo se caracterice por ser un estado protrombótico. Existen múltiples indicaciones para la anticoagulación durante el embarazo como lo son las trombofilias e historia de TEV, las válvulas cardíacas mecánicas, SAF, TEV agudo, entre otros. La HBPM sigue siendo la

terapia de elección para la mayoría de las indicaciones de anticoagulación durante la gestación, por su perfil de seguridad al no cruzar placenta, sin embargo, su uso es diferido en ciertos casos. Este fármaco presenta múltiples ventajas con respecto a otros agentes anticoagulantes, pero es importante que su uso influye en las decisiones con respecto al momento del parto y a la aplicación de anestesia neuroaxial.

Con respecto a otros fármacos, la warfarina está indicada durante todo el embarazo en pacientes con válvulas cardíacas mecánicas si la dosis diaria para alcanzar un INR terapéutico es menor a 5mg. Si la dosis diaria es mayor a ésta, se recomienda sustituir únicamente durante el primer trimestre con HPBM. Por otra parte, en los escenarios clínicos en los que se presente TIH, se recomienda un cambio de anticoagulación a Fondaparinux, Danaparoid o Argobatrán. Estos han demostrado no tener un riesgo de embriopatía superior al de la warfarina, sin embargo, aún cuentan con pocos estudios que respalden su seguridad en esta población.

REFERENCIAS

1. Ishawabkeh L, Econocmy KE, Valente AM. Anticoagulation During Pregnancy: Evolving Strategies With a Focus on Mechanical Valves. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68(16): 1804-1813. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.06.076>
2. Gibson PS, Powrie R. Anticoagulants and pregnancy: When are they safe? *Cleve Clin J Med* 2009; 76(2): 113-27. <https://doi.org/10.3949/ccjm.75a.072272>
3. American College of Obstetricians and Gynecologists. Thromboembolism in pregnancy. *ACOG Practice Bulletin No. 196*. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2018; 132: e1-e17. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002706>
4. Sucker C, Zotz R. Prophylaxis and treatment of venous thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy. *Reviews in Vascular Medicine*. 2015; 3(2): 24-30. <https://doi.org/10.1016/j.rvm.2015.05.003>
5. Scheres LJJ, Bistervels IM, Middeldorp S. Everything the clinician needs to know about evidence-based anticoagulation in pregnancy. *Blood Rev*. 2019; 33: 82-97 <https://doi.org/10.1016/j.blre.2018.08.001>



6. Scheres LJJ, Bistervels IM, Middeldorp S . Everything the clinician needs to know about evidence-based anticoagulation in pregnancy. *Blood Rev.* 2019; 33:82-97. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2018.08.00>
7. Lim A, Samarage A, Lim B. Venous thromboembolism in pregnancy. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine.* 2016; 26(5): 133-139. <https://doi.org/10.1016/j.ogrm.2016.02.005>
8. Fogerty AE. Challenges of Anticoagulation Therapy in Pregnancy. *Curr Treat Options Cardio Med.* 2017; 19(10): 1-13. <https://doi.org/10.1007/s11936-017-0575-x>
9. Yarrington CD, Valente AM, Economy KE. Cardiovascular management in pregnancy: antithrombotic agents and antiplatelet agents. *Circulation.* 2015; 132: 1354-1364. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.003902>
10. Ziakas PD, Pavlou M, Voulgarelis M. Heparin treatment in antiphospholipid syndrome with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2010; 115(6): 1256-1262. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181deba40>
11. Antovic A, Sennstrom M, Bremme K, Svenungsson E. Obstetric antiphospholipid syndrome. *Lupus Sci Med.* 2018; 5(1): e000197. <https://doi.org/10.1136/lupus-2016-000197>
12. Ferreira J, Wipf J. Pharmacologic Therapies in Anticoagulation. *Medical Clinics of North America.* 2016; 100(4): 695-718. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2016.03.007>
13. Breen K. Anticoagulation treatment. *Medicine.* 2017; 45(4): 239-243. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2017.01.010>
14. Hogg K, Weitz J. Goodman y Gilman: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 13th edition. Blood coagulation and Anticoagulant, Fibrinolytic, and Antiplatelet Drugs. New York.: McGraw-Hill; c2018: 592-593 p.
15. Blickstein D, Blickstein I. The risk of fetal loss associated with Warfarin anticoagulation. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 78(3): 221-225. [https://doi.org/10.1016/S0020-7292\(02\)00186-8](https://doi.org/10.1016/S0020-7292(02)00186-8)
16. Richardson A, Shah S, Harris C, McCulloch G, Antoun P. Anticoagulation for the Pregnant Patient with Mechanical Heart Valve, No Perfect Therapy: Review of Guidelines for Anticoagulation in the Pregnant Patient. *Case Rep Cardiol.* 2017; 2017: ID3090273. <https://doi.org/10.1155/2017/3090273>
17. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Fleisher LA, et al. 2017 AHA/ACC Focused UPdate of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2017; 135(25): e1159-e1195. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000503>
18. Cohen H, Arachchilage DR, Middeldorp S, Beyer-Westendorf J, Abdul-Kadir R. Management of direct oral anticoagulants in women of childbearing potential: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2016; 14(8): 1673-1676. <https://doi.org/10.1111/jth.13366>
19. Beyer-Westendorf J, Michalski F, Tittl L, Middeldorp S, Cohen H, Abdul Kadir R, et al. Pregnancy outcome in patients exposed to direct oral anticoagulants-and the challenge of event reporting. *Thromb Haemost.* 2016; 116(4): 651-658. <https://doi.org/10.1160/TH16-04-0305>
20. DeCarolis S, di Pasquo RE, Del Sordo G, Buonomo A, Schiavino D, Lanzone A, et al. Fondaparinux in pregnancy: could it be a safe option? A review of the literature. *Thromb Res.* 2015; 135(6): 1049-1051. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2015.04.001>
21. Mauermann E et al. Heparin-induced thrombocytopenia in pregnancy: an interdisciplinary challenge-a case report and literature review. *Int J Obstet Anesth.* 2016; 26: 79-82. <https://doi.org/10.1016/j.ijoa.2015.11.009>

Estrés oxidativo y antioxidantes: efectos en el embarazo

Oxidative stress and antioxidants: effects on pregnancy



¹**Dra. Sofía de los Ángeles Mora Agüero**

Investigadora independiente, Heredia, Costa Rica
sofimo2291@gmail.com

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

²**Dra. Ana Sofía Zeledón Aguilera**

Investigadora independiente, Heredia, Costa Rica
sofiazeledon@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0001-6542-4240>

³**Dra. Tatiana Vargas Rubio**

Investigadora independiente, Heredia, Costa Rica
tavaru0309@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-4635-7975>

RECIBIDO

CORREGIDO

ACEPTADO

01/04/2019

07/04/2019

16/04/2019

RESUMEN

El oxígeno es un elemento importante del cual depende la vida de los organismos aerobios. Sin embargo, también es responsable de la degeneración que se puede dar a nivel celular en nuestro organismo, generando alteraciones orgánicas y funcionales.

Se puede afirmar que, en cantidades leves, los radicales libres no son nocivos para el cuerpo humano y más bien son parte de procesos beneficiosos para el organismo, pero conforme aumentan y se acumulan se genera el estrés oxidativo, siendo este coadyuvante de la progresión y evolución de enfermedades degenerativas.

En el embarazo saludable es normal que se presente un aumento en la producción de radicales libres debido de la actividad placentaria, sin embargo, esto puede sobrepasar a estrés oxidativo si se presentan estímulos nocivos endógenos o exógenos que contribuyan a la carga de radicales libres. Se pueden desarrollar complicaciones como infertilidad o subfertilidad, aborto, preeclampsia, diabetes gestacional o ruptura prematura de membranas.

Es importante mantener un equilibrio oxidante-antioxidante debido a los desenlaces desfavorables, en madre o feto, que pueden tener las patologías mencionadas.

PALABRAS CLAVE: antioxidantes; radicales libres; embarazo; estrés oxidativo; especies reactivas de oxígeno.

¹Médico general, graduada de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED).
Código médico 14657
sofimo2291@gmail.com

²Médico general, graduada de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED).
Código médico 14569
sofiazeledon@gmail.com

³Médico general, graduada de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED).
tavaru0309@gmail.com



ABSTRACT

Oxygen is an important element on which the life of aerobic organisms depends. However, it is also responsible for the degeneration that can occur at the cellular level in our organism, generating organic and functional alterations. It can be affirmed that in slight quantities, free radicals are not harmful to the human body and are rather part of beneficial processes for the organism, but as they increase and accumulate, oxidative stress is generated, this assist the progression and evolution of degenerative diseases. In healthy pregnancy it is normal that there is an increase in the production of free radicals due to placental activity, however this may exceed oxidative stress, if harmful endogenous or exogenous stimuli that contribute to the loading of free radicals are present, they may be develop complications such as infertility or subfertility, abortion, preeclampsia, gestational diabetes or premature rupture of membranes.

It is important to maintain an antioxidant-antioxidant balance due to the unfavorable outcomes, in the mother or fetus, that the aforementioned pathologies may have.

KEYWORDS: Antioxidants; free radicals; pregnancy; oxidative stress; reactive oxygen species.

INTRODUCCIÓN

La presencia de radicales libres en materiales biológicos fue descubierta hace aproximadamente 50 años . Desde entonces, múltiples estudios se han realizado con el fin de conocer los efectos que estos tienen sobre el cuerpo humano. Se ha determinado que cumplen funciones tanto beneficiosas como perjudiciales para el organismo, como el desarrollo de patologías crónicas, degenerativas y cancerígenas.

Los radicales libres son moléculas, átomos o iones, que su concentración se modifica según los balances internos que logre realizar el organismo, en exceso de radicales libres, los cuales son oxidativos, se presenta el estado de estrés oxidativo, este es el responsable de las consecuencias patológicas.

Es importante conocer su desenlace bioquímico, debido al impacto que genera en la salud humana y su relación con el medio ambiente.

En estado de gestación las complicaciones pueden ser desde la fertilidad en ambos sexos, hasta complicaciones periparto. El objetivo de este análisis es exponer los distintos mecanismos por los que se genera el estrés oxidativo en relación con sus complicaciones en personas no gestantes, pero más a fondo recalcar su relación con los distintos estadios del embarazo (1,2).

MATERIALES Y MÉTODOS

Para la elaboración de esta revisión, se buscó bibliografía en Pubmed con los términos “radicales libres y embarazo”, “antioxidantes” y “estrés oxidativo”. 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

Dentro del cuerpo humano, a nivel intra y extracelular, ocurren reacciones moleculares fisiológicas, en las cuales es necesario que se realice transferencia de electrones. Éstas se pueden dar con o sin participación enzimática o algunas mediadas por iones metálicos de transición, lo cual se explica más adelante (3).

Esta condición se presenta de manera constante en el cuerpo. Desde el punto de vista químico, los radicales libres son componentes que contienen en su estructura uno o más electrones no apareados. El término "radical libre" se relaciona a una reactividad mayor, en comparación con moléculas cuyos átomos se encuentran unidos entre sí por enlaces de covalencia. La molécula que se encuentra en condición de radical libre se vuelve más reactiva, por ende posee una vida media de microsegundos, por lo que interactúa rápidamente con moléculas aledañas (3,4,5).

Existen dos diferentes clasificaciones de radicales libres: Especies Reactivas de Oxígeno (ERO) y Especies Reactivas de Nitrógeno (ERN). Estos son formados a partir de tres mecanismos:

1. Transferencia de electrones, en la que se produce transmisión de un electrón desde una molécula a otra.
2. Pérdida de un electrón en una molécula.
3. Ruptura homolítica de un enlace covalente de cualquier molécula, de manera que cada fragmento resultante conserva un electrón de los apareados en el enlace.

Una vez que se forma el radical libre y logra obtener un electrón de alguna molécula cercana (reducción) para

estabilizarse, la molécula que era estable y pierde su electrón (oxidación), ahora se convierte en un radical libre y se inicia así una reacción en cadena (3,5).

Las especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, pueden provenir desde fuentes intrínsecas como de mitocondrias, lisosomas, peroxisomas, retículo endoplásmico y membrana celular o citoplasmática, mediante reacciones de activación celular, inmunológicas, inflamatorias, isquémicas, infecciosas, cancerígenas, ejercicio excesivo, estrés mental o envejecimiento. También producirse a partir de factores externos como contaminación ambiental, exposición a radiaciones ionizantes, consumo de tabaco o alcohol, algunos medicamentos, aditivos químicos en alimentos procesados, métodos de cocción (ahumados o reutilización de aceites) y exposición a xenobióticos (pesticidas, herbicidas y fungicidas) (3,6). Procesos biológicos como la fosforilación, activación de factores de transcripción, apoptosis, diferenciación celular, inmunidad, desarrollo folicular, esteroidogénesis y defensa celular contra microorganismos, dependen de una producción apropiada y baja de especies reactivas de oxígeno. Esto quiere decir que concentraciones bajas de radicales libres juegan un rol importante en la señalización intracelular y la defensa contra patógenos. Sin embargo, cuando estas aumentan en cantidad, pueden empezar a mostrar efectos nocivos en estructuras celulares como membranas celulares, lípidos y lipoproteínas que provocan la peroxidación lipídica (degradación oxidativa de los lípidos), proceso que genera productos finales con potencial mutagénico y citotóxico como el malondialdehído (6,7).

A nivel de las proteínas, estas pueden sufrir cambios conformacionales determinando pérdida o incapacidad funcional de su actividad enzimática. En cuanto al ADN, lesiones perniciosas que pueden ser responsables de procesos mutagénicos, a pesar de los mecanismos celulares de defensa.

Si los mecanismos comentados previamente no son controlados, se puede presentar estrés oxidativo, el cual puede ser responsable de inducir enfermedades crónicas, degenerativas, acelerar el proceso de envejecimiento o desarrollar patologías agudas (6,7).

Como se mencionó previamente, la formación de radicales libres se puede producir por medio de dos tipos de reacciones:

- **Enzimáticas**

Las enzimas oxidativas involucradas son la Xantina-oxidasa, indolamindioxigenasa, triptofano-dioxigenasa, mieloperoxidasa, galactosa oxidasa, ciclooxigenasa, lipoxigenasa, monoamino-oxidasa y NADPH oxidasa. Estas son capaces de formar especies reactivas de oxígeno debido a la cadena respiratoria celular, a la síntesis de prostaglandinas, a la fagocitosis y al sistema de citocromo P450 (7,8).

- **No Enzimáticas**

Sucedan cuando el oxígeno reacciona con compuestos orgánicos o cuando las células se exponen a radiaciones ionizantes, así como durante la respiración mitocondrial (7).

En condiciones fisiológicas, el organismo neutraliza los radicales libres mediante distintas reacciones en las que se ven involucrados los antioxidantes, estas se

llaman reacciones REDOX que permiten mantener la homeostasis celular (2,3).

BALANCE OXIDANTE - ANTIOXIDANTE

Los radicales libres y los metabolitos derivados de los radicales libres (lo cuales químicamente no son radicales libres, pero que sí son altamente prooxidantes y capaces de generar radicales libres durante su metabolismo), existen a nivel celular y de tejidos, en pequeñas cantidades, pero sí son detectables. Estas concentraciones dependen del balance que se genere entre su producción y su descarte mediante antioxidantes. Ya sea en medio hidrofílico o hidrofóbico, los antioxidantes son moléculas que pueden neutralizar las especies reactivas, interactúan de manera rápida y directa sobre el radical libre para destruirlo o donarle un electrón convirtiéndose él en un radical libre nuevo. Esta condición lo vuelve menos reactivo, con una vida media más prolongada, pero menos dañino que el radical que inicialmente neutralizó, y que eventualmente se puede neutralizar con otro antioxidante o mediante mecanismos que finalizan con su estado radical (2,8,9,10).

Existen distintos tipos de antioxidantes endógenos que dependen según el tejido en que se encuentren y también hay antioxidantes exógenos, que de igual manera se oxidan al neutralizar al radical libre, conociéndose como moléculas suicidas, por lo que su reposición, mediante alimentos, debe de ser constante (2,8).

Como se mencionaba, las sustancias antioxidantes pueden ser endógenos o exógenos:

Exógenos

- **Alfa tocoferol (vitamina E).** Neutraliza el oxígeno singlete, captura radicales libres del hidroxilo, captura O₂, neutraliza peróxidos.
- **Beta carotenos.** Neutraliza el oxígeno singlete.
- **Ascorbato (vitamina C).** Neutraliza el oxígeno singlete, captura radicales libres del hidroxilo, captura O₂, regenera la forma oxidada de la vitamina E.
- **Flavonoides y licopenos.**

Endógenos (generalmente suceden en colaboración de iones metálicos de transición)

- **Catalasa.** Presenta dos funciones importantes: catalítica y peroxidativa, y forma parte del sistema catalasa/superóxido dismutasa, el cual actúa cuando existen altas concentraciones de peróxido de hidrógeno.
- **Superóxido dismutasa.** Tienen como cofactores el cobre, zinc, hierro y manganeso. Estas enzimas dismutan el oxígeno y su principal función es la protección contra el anión superóxido.
- **Glutación peroxidasa.** Es una enzima dependiente de selenio, cataliza la reducción del peróxido de hidrógeno a lipoperóxido.

Estos antioxidantes pueden disminuir los efectos nocivos de los radicales libres, de manera directa o indirecta actuando propiamente sobre ellos, inhibiendo la actividad o expresión que generan (2, 8, 9,10).

Por lo tanto, ya sea mediante actividad endógena o exógena, las células pueden contrarrestar los niveles bajos de

radicales libres para evitar efectos nocivos. Sin embargo, durante períodos de estrés ambiental o disfunción celular, las especies reactivas pueden aumentar y la respuesta defensora de los antioxidantes se puede ver incapaz de mantener el balance homeostático generando un estado de estrés oxidativo (9).

EFFECTOS DE LOS RADICALES LIBRES EN EL CUERPO HUMANO

Cuando dichos radicales se encuentran a niveles bajos o moderados, juegan un papel beneficioso para las células, además, participan en la regulación de señales en cascada a nivel intracelular en distintas células como fibroblastos, células endoteliales, células de la musculatura lisa y tejido tiroideo. Probablemente la acción más conocida, es la señalización mediante óxido nítrico. Este último es importante como mensajero entre células con el fin de mantener el flujo sanguíneo adecuado, participa en el proceso de trombosis, interviene en la función neural e induce la respuesta mitogénica (6).

Por otro lado, el estrés oxidativo se define como un desbalance a nivel celular en la producción de especies reactivas de oxígeno y la contrapuesta de mecanismos antioxidantes, esto ya sea por aumento de la producción de especies reactivas o por déficit de estas defensas antioxidantes. Todo esto genera alteraciones de la relación estructura - función de los órganos, sistema o grupo celular especializado, produciendo enfermedades crónicas o degenerativas, así como acelerar del proceso de envejecimiento e induciendo la aparición enfermedades agudas (6,8,11).

Se ha encontrado amplia relación entre la presencia de estrés oxidativo y el desarrollo de las siguientes patologías:

- **Cáncer**

A pesar de que el desarrollo del cáncer es un sistema complejo, se sabe que requiere alteraciones tanto moleculares como celulares, mediadas por agentes exógenos o endógenos. Se conoce que el daño oxidativo sobre el ADN es un estímulo responsable para el desarrollo de patologías oncológicas (6).

- **Enfermedad cardiovascular**

La enfermedad cardiovascular se caracteriza por una etiología multifactorial: hipercolesteronemia, hipertensión, diabetes, sedentarismo, fumado, dieta desbalanceada y estrés. Los ácidos grasos poliinsaturados que se encuentran en las lipoproteínas son vulnerables a la oxidación de radicales libres, por lo que favorece la aterogénesis. Debido a esto, el estrés oxidativo tiene un efecto directo y clave para el desarrollo de aterosclerosis (6,12).

- **Enfermedades neurológicas**

El estrés oxidativo se ha relacionado con el desarrollo de enfermedades como Parkinson, Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple y depresión. El sistema nervioso central (incluyendo el cerebro, espinal dorsal y nervios periféricos), es alto en contenido de ácidos grasos insaturados e hierro, además, tiene una alta actividad aeróbica que lo hace susceptible al daño oxidativo (6).

- **Enfermedades respiratorias**

El asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica son condiciones asociadas con inflamación de las vías respiratorias, a pesar de que los

componentes de las respuestas inflamatorias y el sitio de inflamación difieren entre ambos.

Por ejemplo, en el asma, ciertas células (macrófagos, neutrófilos y basófilos) de la vía respiratoria producen grandes cantidades de especies reactivas de oxígeno, lo que puede resultar en daño oxidativo directo sobre las células epiteliales.

El fumar cigarro es un factor de riesgo importante para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, además de ser un potente oxidante debido a que el cigarro presenta oxidantes y además promueve la producción de especies reactivas de oxígeno por parte de los macrófagos alveolares (13).

Hay datos de que enfermedades como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, determinadas por procesos inflamatorios sistémicos y locales se relacionan con estrés oxidativo (6).

- **Artritis reumatoidea**

Esta es una enfermedad inflamatoria crónica, que afecta las articulaciones y sus tejidos alrededor, se caracteriza por la presencia de macrófagos e infiltración de células T activadas. Los radicales libres influyen en esta patología en cuanto a la iniciación y progresión de la misma (6).

- **Enfermedades renales**

La presencia de radicales libres induce el reclutamiento de células inflamatorias y la producción de citoquinas proinflamatorias. Cuando este estímulo actúa de manera persistente sobre el tejido renal, se genera inicialmente un estado de inflamación con posterior abundancia de tejido fibrótico que potencialmente conlleva a falla renal (6).

RADICALES LIBRES EN EL EMBARAZO

El embarazo es un estado de estrés oxidativo, se cree que es debido al incremento por parte de la placenta en cuanto a la actividad mitocondrial y producción de especies reactivas de oxígeno. La producción de especies reactivas de oxígeno se da con el fin de producir señales de transducción o combatir patógenos.

Durante estadios tempranos del embarazo, el ambiente intrauterino (feto y placenta) se considera hipóxico. La placenta depende de nutrición histotrófica (succión de nutrientes desde el medio exterior), por lo que recibe el oxígeno de la circulación materna, el cual presenta un gradiente de concentración entre la madre y el feto. A finales del primer trimestre, la tensión de oxígeno comienza a aumentar, por lo que las especies reactivas de oxígeno también se elevan. Este momento se relaciona con un incremento en la producción de ARN mensajero de enzimas antioxidantes para generar un balance. El cambio en la tensión de oxígeno que se menciona, es importante para la implantación embrionaria y la angiogénesis placentaria, que más adelante determina el crecimiento fetal.

El desarrollo de estrés oxidativo depende de qué tan severo sea el cambio tensional de oxígeno y de la efectividad de los antioxidantes placentarios. Por lo que se puede concluir que juega un papel fisiológico o patológico según sean las condiciones (14,15).

Existen procesos importantes de la fertilidad y el embarazo que se pueden influenciar por el estrés oxidativo, como maduración del ovocito, esteroidogénesis ovárica, ovulación, implantación,

formación del blastocisto, luteólisis y el mantenimiento del cuerpo lúteo (15).

El estrés oxidativo se ha relacionado con alteraciones reproductivas y del embarazo como infertilidad o subfertilidad, aborto, preeclampsia, diabetes gestacional o ruptura prematura de membranas.

• Fertilidad

Se ha reportado baja motilidad espermática, relacionada con altos niveles de especies reactivas de oxígeno. La calidad del ovocito también se ve afectada en la presencia de estrés oxidativo. Hay estudios que demuestran que la calidad de los ovocitos mejora con suplementación de antioxidantes como vitamina C y E.

La subfertilidad (parejas que han logrado inicialmente un embarazo y posteriormente, presentan dificultades para concebir), se ha asociado con el fumado y el consumo de licor, ambas actividades son capaces de incrementar la cantidad de especies reactivas de oxígeno en el organismo.

También se sabe la influencia que tiene un índice de masa corporal aumentado a nivel materno sobre la fertilidad. Esto debido, a que procesos fisiológicos de adaptación metabólica durante el embarazo, se exacerban, tales como resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia y regulación a la alta de la cascada inflamatoria. Se sabe que el tejido adiposo se comporta como un órgano endocrino, ya que regula la producción de hormonas que influyen en la reproducción del hombre y de la mujer (1,16).

• Aborto

La mayor cantidad de los abortos se relaciona con alteraciones genéticas o

cromosomales en el ebrión, éstas en su mayoría suceden en el primer trimestre. En condiciones de ausencia patológica, existe evidencia de aumento en la actividad del ARN mensajero y la actividad de enzimas antioxidantes. El incremento del estrés oxidativo y la deficiencia de defensas antioxidantes se relacionan con los abortos del primer trimestre. También se menciona sobre el aumento de especies reactivas de oxígeno en madres con abortos recurrentes en comparación con controles (1,17).

- **Preeclampsia**

La preeclampsia se presenta en aproximadamente un 4,6% de los embarazos a nivel mundial y es una enfermedad caracterizada por la instauración de proteinuria e hipertensión o hipertensión y fallo orgánico con o sin proteinuria después de la semana 20 de gestación, en una mujer previamente normotensa (14,18).

En cuanto a su fisiopatología comprende factores maternos y feto/placentarios. Se presenta como anomalías en el desarrollo de la vasculatura placentaria a inicios del embarazo que pueden resultar en baja perfusión, hipoxia o isquemia, lo que posteriormente promueve la liberación de factores antiangiogénicos en la circulación materna que alteran la función endotelial sistémica de la madre y causa hipertensión y otras patologías en diversos órganos.

La exposición materna al trofoblasto placentario puede ser responsable de desencadenar una respuesta inflamatoria sistémica en la madre, con aumento del factor de necrosis tumoral alfa, el cual contribuye al estado de estrés oxidativo mediante el aumento de radicales libres.

También se aprecia aumento de la peroxidación lipídica, con duplicación de la presencia de malondialdehído citado como factor mutagénico.

Además, existen factores de riesgo para el desarrollo de preeclampsia como obesidad, resistencia a la insulina e hiperlipidemia que promueven un ambiente de estrés oxidativo materno impulsando al desarrollo de la disfunción endotelial.

A pesar de estar claro que el estrés oxidativo juega un papel importante en el desarrollo de la enfermedad, el evento preciso desencadenante de la preeclampsia continua en estudio (19, 20).

- **Diabetes gestacional**

Fisiológicamente el embarazo atarviesa por cambios metabólicos que aseguran el desarrollo fetal y se acompaña de un estado no patológico de resistencia a la insulina debido a factores diabetogénicos secretados por la placenta como hormona de crecimiento, hormona liberadora de corticotropina, lactógeno placentario, prolactina y progesterona.

Esta patología se instaura durante el embarazo en aquellas mujeres que su función pancreática es insuficiente para contrarrestar la resistencia insulínica fisiológica de la gestación.

La presencia de diabetes gestacional se caracteriza por disfunción endotelial y especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, dichos factores contribuyen en la progresión de la enfermedad. Incluso, debido a la similitud fisiopatológica con la preeclampsia, cuando se diagnostica diabetes gestacional incrementa el riesgo 4 veces de que se desarrolle preeclampsia. (14,21).

En cuanto a la fisiopatología de la diabetes mellitus gestacional, a pesar de la evidencia limitada, esta se encuentra en relación estrecha con la fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2, en la cual el estrés oxidativo está bien documentado mediante el incremento de biomarcadores de especies reactivas de oxígeno. El estado hiperglicémico, se relaciona con producción aumentada de radicales libres mediante mecanismos como glucosilación no enzimática, autooxidación de la glucosa y activación intracelular de la vía del poliol, siendo todos estos mecanismos desfavorecedores para la presentación clínica.

Se encuentra poco claro si el mal control glicémico en la diabetes mellitus gestacional, se asocia con la presencia de estrés oxidativo como lo hace en la diabetes mellitus tipo 2, además de ser necesarios más estudios con respecto al evento que desencadena y favorece la progresión de dicha enfermedad (22).

- **Ruptura prematura de membranas**

La ruptura prematura de membranas se define como ruptura de las membranas ovulares antes de las 37 semanas de edad gestacional. Esta complicación se presenta en aproximadamente un 3-4% de los embarazos.

Estas membranas se componen del corion y amnios, se encuentran conectadas entre sí por una matriz extracelular rica en colágeno y funcionan como barrera feto-placentaria y con compartimentos maternos.

Sus funciones principales son la protección fetal durante el crecimiento y desarrollo intrauterino y proveer protección mecánica e inmunológica. Cuando se compromete su integridad

existe mayor vulnerabilidad de invasión microbiana y su respuesta inmunológica conduce a una respuesta de colagenólisis mediada por ruptura mecánica y debilitamiento de las mismas con mayor predisposición a presentar ruptura prematura de membranas.

En el contexto de estrés oxidativo, los embarazos saludables se caracterizan por un balance estable entre especies reactivas de oxígeno y antioxidantes. El colágeno se ha identificado como un objetivo primario para las especies reactivas de oxígeno, las enzimas colagenolíticas corioamnióticas son susceptibles a la activación por parte de las especies reactivas de oxígeno, por lo que sí se halla relación entre el estrés oxidativo y la respuesta inflamatoria con la ruptura prematura de membranas.

Estudios reportan un aumento de F2-isoprostanos en el líquido amniótico de pacientes que presentaron ruptura prematura de membranas. F2-isoprostanos es un radical libre, producto de la peroxidación lipídica y se utilizó como biomarcador, para determinar el daño presente en las membranas ovulares (23, 24).

ANTIOXIDANTES EN EL EMBARAZO

Durante el embarazo es normal que la demanda de nutrientes aumente, por lo que una adecuada nutrición es imperativa. A pesar de que los radicales libres se presentan de manera fisiológica debido a actividad placentaria, la ingesta adecuada de micronutrientes funcionan como cofactores y actúan como antioxidantes, por lo tanto si la ingesta de micronutrientes es escasa, se desarrolla el estrés oxidativo, lo que puede resultar

en complicaciones del embarazo mencionadas previamente (25).

Nutrientes como el selenio, favorecen la actividad de la enzima antioxidante glutatión peroxidasa. Este es un elemento que también actúa en la producción de hormonas tiroideas y la función adecuada de la glándula. Durante el embarazo los niveles de dicho elemento pueden disminuir. En el primer trimestre la concentración de selenio en sangre es de aproximadamente 65 microgramos/ L, mientras que en el tercer trimestre los niveles caen a 50 microgramos/ L, además esto relacionado con disminución progresiva durante el embarazo de la glutatión oxidasa. Estudios han encontrado relación entre abortos del primer trimestre y bajos niveles de selenio, lo que coincide con baja actividad de la enzima que promueven, por lo que repercute en disminución de la protección antioxidante necesaria en el proceso de gestación (25, 26).

En cuanto al cobre, es un cofactor esencial para distintas reacciones metabólicas, se entrega al feto a través de vías específicas placentarias que se regulan mediante estrógenos e insulina maternos. Durante el embarazo los niveles de cobre maternos tienden a aumentar y en un embarazo a término pueden ser el doble de los niveles encontrados en una mujer no embarazada, estos posterior al parto, regresan a niveles normales. Es necesario para el desarrollo embiológico, y algunos estudios han encontrado bajos niveles de cobre en relación con eventos adversos, como aborto, presentados durante el primer trimestre de gestación (27). El zinc es fundamental para el metabolismo de carbohidratos, proteínas,

síntesis de ácidos nucleicos y funciones antioxidantes, a través de la superóxido dismutasa. Durante el embarazo este elemento asiste el desarrollo cerebral del feto. Un desbalance en la homeostasis del zinc puede provocar labor de parto prolongada, restricción del crecimiento intrauterino, alteración del desarrollo embrionario o muerte fetal (25,28).

El manganeso actúa como cofactor para la superóxido dismutasa. A pesar de que es necesario realizar más estudios, se han encontrado bajos niveles sanguíneos maternos en la presencia de preeclampsia así como en la restricción del crecimiento intrauterino.

La vitamina C y E trabajan sinérgicamente, la vitamina C es hidrosoluble y cumple función importante en la síntesis de colágeno, funciona como antioxidante combatiendo especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno en medio acuoso. La vitamina E a diferencia de la vitamina C, es liposoluble y previene la propagación de la peroxidación lipídica (25).

A pesar de las funciones que cumplen, se necesitan más estudios debido a que en los realizados hasta el momento no se ha encontrado evidencia de que la suplementación con ambas vitaminas disminuya el riesgo de desarrollar complicaciones como preeclampsia, parto pretérmino, neonatos pequeños para la edad gestacional o muerte fetal.

CONCLUSIÓN

Esta revisión documenta gran conocimiento en cuanto a las bases bioquímicas de los radicales libres y su estado de exceso, estrés oxidativo. Se profundiza en los mecanismos bajo los

que se desarrolla el estrés oxidativo y su relación con enfermedades crónicas, degenerativas, oncológicas y complicaciones gestacionales.

Se determina la relación entre enzimas antioxidantes y sus cofactores (vitamina E, vitamina C, hierro, manganeso, cobre, zinc y selenio), sin embargo, a pesar de que se sabe que durante la gestación la necesidad de nutrientes difiere con respecto a mujeres que no se encuentran en estado grávido y, a la condición prooxidante que se genera debido a la

placenta, falta incurrir en el papel que juegan los antioxidantes, por lo que es importante realizar más estudios enfocados en el aporte de los mismo durante el embarazo y su posible impacto con la disminución de patologías gestacionales.

AGRADECIMIENTO

Se le agradece a la Dra. Mariana Solís Solano por su colaboración en la elaboración del artículo.

REFERENCIAS

1. Kate D, Chappell L, Shennan A. Oxidative stress in pregnancy and reproduction. *Obstetric Medicine*. 2016; 9(3): 113-116. <https://doi.org/10.1177/1753495X16648495>
2. DrÖge W. Free Radicals in the Physiological Control of Cell Function. *Physiol Rev*. 2001; 82(1): 47-95. <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2001>
3. Saavedra O, Jimenez E, Guapillo M, Ceballos G, Méndez E. Radicales libres y su papel en las enfermedades crónico degenerativas. *Med UV*. 2010; 10(2): 32-39. Disponible en: https://www.uv.mx/rm/num_anteriores/revmedica_vol10_num2/articulos/radicales.pdf
4. Rahal A, Kumar A, Singh V, Yadav B, Tiwari R, et al. Oxidative Stress, Prooxidantes, and Antioxidants: The Interplay. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: ID 761264. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/761264>
5. Coronado M, Vega y León Salvador, Gutiérrez T Rey, Vázquez Marcela, Radilla V Claudia. Antioxidantes: perspectiva actual para la salud humana. *Rev. chil. nutr.* 2015; 42(2): 206-212. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75182015000200014>
6. Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, Pallio G, Mannino F, et al. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxid Med Cell Longev*. 2017; 2017: ID 8416763. <https://doi.org/10.1155/2017/8416763>
7. Rajendran P, Nandakumar R, Rengarajan T, Palaniswami R, Gnanadhas E, Lakshminarasiah U, et al. Antioxidants and human diseases. *Clin Chim Acta*. 2014; (346): 332-347. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2014.06.004>
8. Venereo Gutiérrez Justo R. Daño oxidativo, radicales libres y antioxidantes. *Rev Cub Med Mil*. 2002; 31(2): 126-133. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572002000200009
9. Lu J, Lin P, Yao Q, Chen C. Chemical and molecular mechanisms of antioxidants. *J Cell Mol Med*. 2010; 14(4): 840-860. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2009.00897.x>
10. Martínez G. Especies reactivas del oxígeno y balance redox, parte I: aspectos básicos y principales especies reactivas del oxígeno. *Rev Cubana Farm*. 2005; 39(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152005000300009&lng=es
11. Salim S. Oxidative Stress and Psychological Disorders. *Curr Neuropharmacol*. 2014; 12(2): 140-147. <https://doi.org/10.2174/1570159X11666131120230309>
12. Bahorun T, Soobrattee M, Luximon-Ramma V, Auroma O. Free radicals and antioxidants in cardiovascular health and disease. *Internet Journal of Medical Update*. 2006; 1(2): 24-40. <http://dx.doi.org/10.4314/ijmu.v1i2.39839>

13. MacNee W. Oxidative Stress and lung inflammation in airways disease. *Eur J Pharmacol.* 2001; 429(1-3): 195-207. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(01\)01320-6](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(01)01320-6)
14. Myatt, L., Cui, X. Oxidative stress in the placenta. *Histochem Cell Biol.* 2004; 122 (4): 369-382. <https://doi.org/10.1007/s00418-004-0677-x>
15. Leal C, Schetinger M, Leal D, Morsch V, da Silva A, Rezer J, de Barios A, Jaques J. Oxidative stress and antioxidant defenses in pregnant women. *Redox Rep.* 2011; 16(6): 230-236. <https://doi.org/10.1179/1351000211Y.0000000013>
16. Barrios de Tomasi J, Barrios de Tomasi E, Vergara J. Efecto de la obesidad en la reproducción femenina. *Rev Mex Cienc Farm.* 2013; 44(3): 8-18. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-01952013000300002&lng=es
17. Toy H, Camuzcuoglu H, Camuzcuoglu A, Celik H, Aksoy N. Decreased Serum Prolidase Activity and Increased Oxidative Stress in Early Pregnancy Loss. *Gynecol Obstet Invest.* 2010; 69(2): 122-127. <https://doi.org/10.1159/000262608>
18. Abalos E, Cuesta C, Grosso A, Chou D, Say L. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013; 170(1): 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.05.005>
19. Kaufmann P, Blacks S, Huppertz B. Endovascular Trophoblast Invasion: Implications of the Pathogenesis of Intrauterine Growth Retardation and Preeclampsia. *Biol Reprod.* 2003; 69(1): 1-7. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.102.014977>
20. Sánchez-Aranguren L, Prada C, Riaño-Medina C, López M. Endotelial dysfunction and preeclampsia: role of oxidative stress. *Front Physiol.* 2014; 5: 372. <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00372>
21. Alfadhli E. Gestational Diabetes mellitus. *Saudi Med J.* 2015; 36(4): 399-406. <https://doi.org/10.15537/smj.2015.4.10307>
22. Chen X, Scholl T. Oxidative Stress: Changes in pregnancy and Gestational Diabetes Mellitus. *Curr Diab Rep.* 2005; 5(4): 282-288. <https://doi.org/10.1007/s11892-005-0024-1>
23. Menon R, Richardson R. Preterm Prelabor Rupture of Membranes: A disease of fetal of the fetal membranes. *Semin Perinatol.* 2017; 41(7): 409-419. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2017.07.012>
24. Longini M, Perrone S, Vezzosi P, Marzocchi B, Kenanidis A, Centini G, Rosignoli L, Buonocore J. Association between oxidative stress in pregnancy and preterm premature rupture of membranes. *Clin Biochem.* 2007; 40(11): 793-797. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2007.03.004>
25. Mistry, H., Williams, P. The Importance of Antioxidant Micronutrients in Pregnancy. *Oxid Med Cell Longev.* 2011; 2011: ID 841749. <https://doi.org/10.1155/2011/841749>
26. Zachara B, Wardak C, Didkowski W, Maciag A, Marchaluk E. Changes in blood selenium and glutathione concentrations and glutathione peroxidase activity in human pregnancy. *Gynecol Obstet Invest.* 1993; 35(1): 12-17. <https://doi.org/10.1159/000292655>
27. Vakelic J, Kapamadzija A, Petrovic D, Grujic Z, Novakov-Mikic A, Kopitovic V, Bjelica A. Variations of Serum Copper Values in Pregnancy. *Srp Arh Celok Lek.* 2012; 140(1-2): 42-46. <https://doi.org/10.2298/SARH1202042V>
28. Wang H, Hu Y, Hao J, Chen Y, Su P, Wang Y, Yu Y, et al. Maternal zinc deficiency during pregnancy elevates the risks of fetal growth restriction: a population-based birth cohort study. *Sci Rep.* 2015; 5: 11626. <https://doi.org/10.1038/srep11262>

Enfermedad de chagas: afección cardíaca

Chagas' heart disease



¹Dr. Kevin Daniel Hines Chaves

Investigador independiente, San José, Costa Rica
kevin.hines19@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-6949-3179>

²Dra. Rebeca Zumbado Vásquez

Investigadora independiente, Heredia, Costa Rica
rebezv@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0003-1681-1871>

³Dra. Valeria Castro Corrales

Investigadora independiente, San José, Costa Rica
valeriacastroco@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0001-7044-0675>

RECIBIDO

CORREGIDO

ACEPTADO

30/03/2019

05/04/2019

16/04/2019

RESUMEN

La enfermedad de Chagas es una patología infecciosa producida por el parásito *Trypanosoma cruzi*. Debido a su carga estimada de enfermedad es considerada la enfermedad parasitaria más importante en occidente. *T. cruzi* es transmitido principalmente de manera vectorial y su principal vector es *Triatoma dimidiata*. Cuando *T. cruzi* infecta a su hospedero este destruye las células infectadas y provoca una respuesta inflamatoria en diferentes órganos y tejidos. Debido a la susceptibilidad miocárdica y su baja capacidad de regeneración, el corazón es de los principales órganos implicados. La cardiopatía chagásica crónica (CCC) es la complicación más severa de la enfermedad, con gran diversidad de manifestaciones, desde infección asintomática hasta insuficiencia cardíaca con miocardiopatía dilatada y muerte súbita. Para su diagnóstico se utilizan diferentes técnicas según sea la fase en la que se encuentre la enfermedad. Asimismo, se emplean estudios de gabinete para su evaluación, con el fin de caracterizar de manera precisa la afección cardíaca. El objetivo del tratamiento es el control de la insuficiencia cardíaca y prevención de fenómenos tromboembólicos. Además para el tratamiento contra la infección como tal, se cuenta con nifurtimox y benznidazol, medicamentos a los que se les ha probado su eficacia contra *T. cruzi*.

¹Médico general, graduado de la Universidad de Costa Rica (UCR). Código médico: 15872
kevin.hines19@gmail.com

²Médico general, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR). Código médico: 15865
rebezv@gmail.com

³Médico general, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR). Código médico: 15820
valeriacastroco@gmail.com



PALABRAS CLAVE: Trypanosoma cruzi; enfermedad de Chagas; cardiomiopatías; Triatoma; enfermedades cardíacas.

ABSTRACT

Chagas disease is an infectious disorder caused by the protozoan parasite Trypanosoma cruzi. Due to its estimated burden of disease it is considered the most important parasitic disease in the West. T. cruzi is transmitted mainly through a vector, its main vector is Triatoma dimidiata. When T. cruzi infects its host, it destroys the cells it infects, causing an inflammatory response that affects different organs and tissues. Due to the myocardium's susceptibility and its low regeneration capacity, the heart is one of the main implicated organs. Chronic Chagasic Heart Disease is the most severe complication of the disease, with a great range of manifestations, going anywhere from an asymptomatic infection up to heart failure with dilated cardiomyopathy and sudden death. To diagnose this disease, there are different techniques that can be used according to the phase of the disease. In addition, studies are used for evaluation, in order to accurately characterize the heart condition. The treatment goal is to control the heart failure and prevent thromboembolic events. Specifically, for the treatment against infection, nifurtimox and benznidazole have been proven effective against T. cruzi.

KEYWORDS: Trypanosoma cruzi; Chagas disease; cardiomyopathies; Triatoma; heart diseases.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Chagas es una patología infecciosa producida por el parásito protozoario Trypanosoma cruzi (1). También conocida como Tripanosomiasis americana, la enfermedad de Chagas es la tercera parasitosis más común a nivel mundial, únicamente por detrás de la malaria y la esquistosomiasis (2); asimismo es considerada la enfermedad parasitaria más importante en occidente, con una carga estimada de enfermedad (años de vida ajustados por discapacidad), 7,5 veces mayor que la de la malaria (1). Debido a su distribución epidemiológica es más estudiada y conocida en Latinoamérica, aspecto que se ha modificado por la globalización. Es común

que cuando se mencione la enfermedad de Chagas quien haya escuchado de ella previamente recuerde el clásico signo de Romaña y quizás el insecto que la transmite, como le puede suceder a varios de los lectores (¿recuerda usted el nombre del vector?), sin embargo son menos conocidas otras de sus manifestaciones clínicas y complicaciones. El objetivo de esta revisión bibliográfica es ahondar en la patogenia y complicaciones de esta enfermedad, principalmente en su consecuencia más relevante, la miocardiopatía, la cual ocurre en 20 a 30% de las personas infectadas (1,3). Se decide revisar este tema con el fin de elevar el nivel de conciencia sobre la patología, debido a que a pesar de su

relevancia clínica, es una enfermedad que muchas veces es ignorada o desatendida por el personal médico.

EPIDEMIOLOGÍA

Los vectores más importantes viven en grietas de paredes de barro y en techos de paja de casas rurales. Los habitantes de casas infestadas se exponen repetidamente al vector y al parásito durante muchos años. En un escenario endémico la transmisión continua resulta en un aumento en la prevalencia tanto de infección como de cardiomiopatía (1).

Es endémico en ciertas áreas rurales de Latinoamérica, sin embargo por la migración se ve en ciudades de Latinoamérica y otros países, hasta en Japón donde se ha descrito incluso enfermedad de Chagas congénita (4). Debido a diferentes medidas de control, como el "screening" serológico en los bancos de sangre, especialmente en lugares endémicos, ha habido una disminución significativa en los últimos años en prevalencia global (18 millones en 1991 a 5.7 millones en 2010) (1).

La incidencia estimada más alta es de 4% al año en la zona hiperendémica del Chaco Boliviano, donde se encuentran poblados con una prevalencia de hasta 96.7% en personas mayores a 30 años (1,5). Costa Rica se encuentra en una zona de baja prevalencia (0.1-0.9%) (1,3), sin embargo se han descrito casos, desde infección asintomática hasta incluso de miocarditis y miocardiopatía dilatada, como un caso de diagnóstico post-mortem descrito por la Dra. Moreno y colaboradores (6).

Debido a los bajos niveles de conciencia entre los proveedores de atención médica, los casos de miocardiopatía

causados por enfermedad de Chagas son poco reconocidos. Sumado a esto el carácter muchas veces silencioso de la parasitosis, provoca que muchos pacientes fallezcan sin haber determinado el causante de su enfermedad (1,6).

ETIOLOGÍA Y PATOGÉNESIS

T. cruzi es transmitido principalmente por las heces infectadas de un vector a través de una picadura o a través de las mucosas del huésped. Otras vías de transmisión son las transfusiones, trasplante de órganos o médula ósea, o congénita (1) (7) (8). Es considerado que en Latinoamérica la transmisión vectorial es la que tiene un mayor impacto, y es la responsable de mantener el ciclo de vida del parásito (7).

¿Recordó el lector el nombre del vector de T. cruzi? El principal vector es Triatoma dimidiata, un insecto hematófago de la subfamilia Triatominae (1) (2) (7) (9). Previamente en Centroamérica también fue relevante el vector R. prolixus, sin embargo debido a medidas de control de los diferentes países se logró prácticamente eliminar (7). Se han empleado estrategias para eliminar a T. dimidiata en Centroamérica como el programa de tres fases aplicado en El Salvador, Honduras, Guatemala y Nicaragua durante 2000-2015, no obstante, no han tenido éxito (7).

El nicho ecológico de T. dimidiata es muy diverso, incluye desde hábitats silvestres hasta domésticos (7) (10). La infestación doméstica por este vector se relaciona con paredes sin pavimentar, presencia de animales, factores ambientales como la temperatura, la humedad, el patrón de las tierras de cultivo y la vegetación (7).

El ciclo de vida de *T. cruzi* se extiende desde que *T. dimidiata* ingiere tripomastigotes de la sangre de huésped infectado y posteriormente en varias etapas se transforma en tripomastigotes metacíclicos, los cuales son su forma infecciosa y se excretan en las heces. Los tripomastigotes metacíclicos luego son transmitidos a otro o al mismo huésped mediante una picadura o a través de membranas mucosas. Estos ingresan al citoplasma de las células del hospedador y se replican en forma de amastigotos, luego vuelven a su forma de tripomastigotes, la célula se rompe y estos se liberan a la circulación con la capacidad de infectar nuevas células e iniciar nuevamente su ciclo de vida (1, 2). La infección de las células musculares cardíacas, macrófagos, neuronas y tejido de soporte nervioso (células gliales) pueden llegar a producir las lesiones más destacadas de esta enfermedad (6).

Posterior a la transmisión del parásito por el vector el periodo de incubación es de 1 a 2 semanas (1). Luego de este periodo ocurre una fase aguda y posteriormente una fase crónica. Durante la fase aguda la mortalidad es inferior al 5% (6) y esta se caracteriza por ser una parasitemia microscópicamente detectable. En esta fase los síntomas suelen ser leves e inespecíficos, y estos son fiebre (continua o intermitente), cefalea, mialgias, artralgias, astenia y náuseas. Asimismo puede cursar con hepatoesplenomegalia, linfadenopatías, chagoma (proceso inflamatorio local) y el signo de Romaña (edema prolongado del párpado no doloroso) (1) (6) (11). La mayoría de infecciones agudas de enfermedad de Chagas no son detectadas. En menos del 1% de los casos la fase aguda es severa

y amenazante para la vida (1) y estos se deben a que al producirse la ruptura celular se genera una intensa respuesta inflamatoria que lleva a miocarditis aguda, destrucción de ganglios autónomos del tracto gastrointestinal y a meningoencefalitis (6).

Luego de 4 a 8 semanas de fase aguda la respuesta inmune mediada celularmente controla la replicación, los síntomas ceden y se pasa a la fase indeterminada de la enfermedad. En esta fase no se presentan síntomas y no hay anomalías electrocardiográficas. Un 70-80% de la población infectada permanece en esta fase por el resto de su vida. El 20-30% restante de la población infectada progresa a la forma determinada de la fase crónica, en la que se pueden presentar patologías como miocardiopatía, megaesófago, alteraciones neurológicas, y formas mixtas; principalmente las dos primeras (1) (11). Ver **TABLA 1**.

La mortalidad asociada a la enfermedad de Chagas ocurre principalmente por alteraciones eléctricas y falla cardíaca asociada a miocardiopatía dilatada (12). Debido a esto la miocardiopatía es considerada su consecuencia más importante (1) y en este artículo se decide utilizar un apartado para el desarrollo de este tema.

CARDIOPATÍA CHAGÁSICA CRÓNICA

La afección cardíaca es la manifestación más severa de la enfermedad de Chagas crónica. Se presenta años o décadas posteriores a la infección inicial. Se le conoce como cardiopatía o cardiomiopatía chagásica crónica (CCC),

TABLA 1 Fase crónica puede tomar dos rumbos		
Fase crónica puede tomar dos rumbos	20-30% Progresión a forma determinada	Progresión de la enfermedad a miocardiopatía crónica o Chagas gastrointestinal o ambos. Miocardiopatía: Primeros signos son defectos en conducción, especialmente BRDHH o bloqueo fascicular ant. izq. La miocardiopatía es altamente arritmogénica y se caracteriza por bradicardia sinusal y de unión, FA o flutter, bloqueo AV y taquicardia ventricular. Eventualmente se da progresión a la miocardiopatía dilatada y a ICC. En etapas avanzadas se pueden dar la formación de aneurismas y eventos tromboembólicos por formación de trombos en VI. Gastrointestinal (menos frecuente): daño de neuronas intramurales que afectan esófago, colon, o ambos. Desde trastornos de motilidad asintomáticos a megaesófago severo con múltiples síntomas, o megacolon con fecaloma, volvulus e isquemia intestinal. Más frecuente en regiones del sur de Sudamérica que en regiones del norte y en Centroamérica.
	70-80% forma indeterminada	Sin signos ni síntomas. EKG sin anomalías.

Fuente: tabla original, elaborada con datos de: (1) Bern C. Chagas' Disease. New England Journal of Medicine [Internet]. 2015 Jul 30 [citado 2019 Marzo 27];373(5):456–66; (11) Pérez Yanez LM, Gutiérrez López A, Rodríguez Blanco S, Sarduy AG. Enfermedad de Chagas. Amenaza en sombras para los corazones de la América Latina. Revista Cubana de Medicina [Internet]. 2017 Jan [citado 2019 Mar 28];56(1):50–68.

y esta es una enfermedad progresiva que se caracteriza por una respuesta inmune inflamatoria continua que conduce a daño miocárdico y fibrosis (13).

Al producirse la infección y la lisis de células miocárdicas se desarrolla una respuesta inmunológica contra *T. cruzi* mediante activación de células fagocíticas y citotóxicas y producción de citocinas tipo Th1, esta respuesta protege al huésped durante la fase aguda, sin embargo, a la cronificación se asocia al daño tisular en el miocardio por una respuesta inflamatoria exacerbada principalmente con linfocitos T (9).

La CCC puede presentar diferentes manifestaciones clínicas en el corazón, desde formas asintomáticas hasta enfermedad cardíaca severa, como insuficiencia cardíaca y muerte súbita (13). Respecto a estas manifestaciones, la insuficiencia cardíaca es la forma de

presentación clínica más frecuente y la muerte súbita cardíaca es la mayor causa de muerte (55-65% de los casos) (11).

En la CCC, la lesión característica es miocarditis difusa con infiltrados linfocíticos, con presencia de inmunoglobulinas con escasos elementos parasitarios y pequeños focos inflamatorios. Se produce hipertrofia de los miocitos con abundante fibrosis, que ocasiona remodelación ventricular con dilatación ventricular bilateral, con el lado derecho del corazón más dilatado que el izquierdo en la mayoría de los casos. El adelgazamiento de las paredes ventriculares es común, así como los aneurismas apicales, de la pared posterior del ventrículo izquierdo y el desarrollo de trombos murales. Se produce un deterioro de la función diastólica inicialmente y posteriormente sistólica (9,11).

Además, se presentan anomalías de la conducción en más del 50% de los casos. La asociación de bloqueo de rama derecha y bloqueo fascicular anterior izquierdo es uno de los signos más tempranos y ocurre en 25% de los pacientes. La necesidad de utilizar un marcapasos debido a bradicardia afecta hasta un 14% de los pacientes y se presenta en cualquier fase de la enfermedad, causado por enfermedad del nodo sinusal o bloqueos AV (13).

Asimismo, se produce una inflamación periganglionar de neuronas del sistema nervioso parasimpático con adhesión de células mononucleares que provocan lisis, lo cual sumado a la reacción autoinmunitaria neuronal, condicionan la disfunción autonómica. Las alteraciones neurogénicas pueden generar muerte súbita, así como arritmias malignas y afección de ambos ventrículos que conducen a la depresión de la función ventricular global y finalmente a la cardiomegalia (9).

Además de las alteraciones de remodelación, autonómicas y de conducción descritas previamente, en la CCC se presentan anomalías microvasculares que conducen a isquemia miocárdica, mediante mecanismos que generan incremento en la adhesión plaquetaria al endotelio microvascular, disfunción endotelial, presencia de microtrombos y tendencia a espasmos (9) (11).

Se han realizado estudios en los que parece ser que la patología cardíaca puede ser causada por infección transitoria repetida, más que por persistencia local continua (12). Se ha demostrado en modelos experimentales que la re exposición al parásito en

diferentes ocasiones provoca mayor cantidad de cambios y con mayor severidad en el electrocardiograma en comparación con el ser infectado una única vez (1). Asimismo, se ha evidenciado que el corazón no es infectado de forma preferente en comparación con otros tejidos, y que la susceptibilidad particular del corazón a progresar a una enfermedad amenazante para la vida se puede deber a la baja capacidad de regeneración del miocardio, al mimetismo molecular entre *T. cruzi* y autoantígenos del corazón, y la especial importancia de la homeostasis neurológica del corazón. Los mismos investigadores afirman que independientemente de los mecanismos por los que se produce la afección cardíaca, *T. cruzi* es el causante de la fibrosis miocárdica, pero que este no tiene que estar presente en el corazón de forma continua (12).

Diferentes estudios sugieren que la CCC conlleva un peor pronóstico en comparación con otras cardiomiopatías, como la idiopática, isquémica e hipertensiva (13,14), y en particular el sexo masculino se ha asociado con mayor mortalidad (14). Las razones por las que su pronóstico es peor no se encuentran del todo esclarecidas (14), e incluso en investigaciones se ha demostrado que la función endotelial microvascular está igualmente deteriorada en los pacientes con CCC y cardiomiopatía isquémica (15). En un meta-análisis y revisión sistemática sobre la mortalidad en la enfermedad de Chagas se concluyó que esta enfermedad se asocia con un exceso de mortalidad estadísticamente significativo, que afecta a todos los pacientes que la padecen

independientemente de la presentación clínica (16).

DIAGNÓSTICO

Para su diagnóstico en la fase aguda, este se realiza mediante la demostración de la presencia del parásito. La detección únicamente es posible mediante la visualización en un examen directo fresco, frotis, gota gruesa o microhematocrito, y en algunos centros mediante medios de cultivo e inoculación de animales de laboratorio (9).

En la fase crónica, debido a la baja parasitemia, se deben emplear otros métodos de detección, como lo son el ELISA (enzimoinmunoanálisis de adsorción) o IFI (inmunofluorescencia indirecta) para comprobar la presencia de anticuerpos específicos en contra de *T. Cruzi*. El diagnóstico se confirma con ambas pruebas positivas, en caso de ser discordantes los resultados se requiere realizar una tercera técnica (2,9).

Como estudios de gabinete, se le debe realizar un EKG, placa PA de tórax y ecocardiograma transtorácico (ECO) a todos los paciente con enfermedad de Chagas independientemente de su edad y si presentan o no sintomatología cardiovascular. Estos estudios se realizan en búsqueda de evidencia de cardiomegalia (índice cardiorácico >0.5 en la radiografía PA de tórax por ejemplo), derrame pericárdico, insuficiencia cardíaca y anomalías en la conducción eléctrica del corazón. En el ECO los parámetros que se alteran inicialmente son la prolongación del tiempo de contracción y relajación isovolumétrica (9). Además se pueden apreciar alteraciones en la motilidad

parietal, presencia de aneurismas y demás patologías estructurales y funcionales descritas en la patogenia de la CCC.

La resonancia magnética (RM) cardíaca es el examen de elección para evaluar el corazón en los pacientes con enfermedad de Chagas (17). Se ha utilizado ampliamente para la caracterización de la CCC (17,18,19) debido a que proporciona imágenes de alta resolución y no utiliza radiación ionizante (17). Se han utilizado otras técnicas para evaluar la función cardíaca en esta patología, entre ellas se incluyen el marcado del miocardio; cine-resonancia magnética de alta resolución y realce tardío del miocardio (para la detección de fibrosis miocárdica) (17).

TRATAMIENTO

Con respecto al tratamiento de la miocardiopatía, el objetivo es el control de la insuficiencia cardíaca y prevención de fenómenos tromboembólicos. Se recomienda el uso de betabloqueadores y de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en caso de disfunción ventricular moderada o grave con fracción de eyección inferior a 40%. En el caso de las disritmias, se utilizan antiarrítmicos como amiodarona y en caso de que sean bradiarritmias se debe tener precaución con los betabloqueadores, bloqueadores de canales de calcio y digitálicos. Muchas de las bradiarritmias por CCC son candidatas para implantación de marcapasos. Para la prevención de tromboembolia pulmonar, se deben seguir las guías habituales para decidir si se requiere anticoagulación; no se ha definido que papel cumplen los antiagregantes plaquetarios en la

TABLA 2. Medicamentos contra la infección por T. cruzi	
	Benznidazol
Descripción	Primera línea de tratamiento. Mejor perfil de efectos adversos que nifurtimox, y mayor evidencia de eficacia.
Dosis	edad <12: 5-7.5 mg/kg c/d VO dividido en dos dosis por 60 días >12: 5-7 mg/kg c/d VO en dividido en dos dosis por 60 días
Efectos adversos	<ul style="list-style-type: none"> • Brotes dermatológicos leves que usualmente responden a antihistamínicos. • Parestesia • Neuropatía periférica • Anorexia/pérdida de peso • Náusea y vómitos • Leucopenia • Trombocitopenia
	Nifurtimox
Descripción	Nitrofurano, inhibe la síntesis de ácido pirúvico y altera el metabolismo de carbohidratos de <i>T. cruzi</i> .
Dosis	edad <10: 15-20 mg/kg c/d dividido en 3-4 dosis por 90 días 11 - 16: 12.5-15 mg/kg c/d dividido en 3-4 dosis por 90 días >17: 8-10 mg/kg c/d dividido en 3-4 dosis por 90 días
Efectos adversos	<ul style="list-style-type: none"> • Anorexia/pérdida de peso • Náuseas • Vómitos • Disconfort abdominal • Cefalea • Mareos o vértigo • Cambios de humor • Insomnio • Mialgia • Neuropatía periférica • Memoria a corto plazo disminuida • Leucopenia
Fuente: tabla original, elaborada con datos de (1) Bern C. Chagas' Disease. New England Journal of Medicine [Internet]. 2015 Jul 30 [citado 2019 Marzo 27];373(5):456–66.	

prevención de embolias pulmonares (9). En cuanto al tratamiento de la propia enfermedad de Chagas, nifurtimox y benznidazol son los únicos fármacos con eficacia probada contra la infección por *T. cruzi*. Estos no se encuentran aprobados por FDA pero se pueden obtener de CDC para uso investigativo (1). Se describen en la **TABLA 2**.

CONCLUSIÓN

Según la bibliografía consultada, la enfermedad de Chagas es una enfermedad parasitaria de gran

importancia, especialmente en Latinonamérica, y es por su frecuencia y carga de enfermedad estimada, el primer lugar de las enfermedades parasitarias en occidente. Se han realizado diferentes esfuerzos para su erradicación, y aunque se ha logrado disminuir su incidencia y prevalencia en gran medida en los últimos años, la enfermedad de Chagas continúa siendo causa de morbimortalidad en los países latinoamericanos, incluido Costa Rica.

Con la revisión realizada se planteó describir a profundidad la complicación más relevante, por su severidad, de la

enfermedad de Chagas, la cual es la Cardiopatía Chagásica Crónica, que afecta el corazón en su aspecto estructural, autonómico, funcional y de conducción eléctrica. Se ahondó en la patogenia de la enfermedad y sus consecuencias clínicas a largo plazo, con lo cual se espera haber logrado el objetivo propuesto, al ampliar y refrescar el conocimiento sobre la afección cardiaca provocada por *T. cruzi*, para que el personal de salud esté atento a esta patología en la práctica clínica. Consideramos que es especialmente relevante la intervención activa en áreas endémicas de la enfermedad, como áreas rurales con las características descritas previamente, donde habita el vector. Sin

embargo, no se debe desatender en otras áreas debido a los fenómenos de migración entre países y rural-urbanos. La dificultad en el control de esta patología se debe en parte a su gran diversidad de manifestaciones clínicas, que al poder presentarse de manera asintomática favorece a la propagación de la enfermedad, especialmente en poblaciones que se encuentran expuestas de manera repetida a la infección por el parásito. Asimismo la detección temprana de la infección es fundamental para lograr dar un seguimiento adecuado para controlar y evitar su progresión a formas graves de la enfermedad.

REFERENCIAS

1. Bern C. Chagas' Disease. Longo DL. New England Journal of Medicine. 2015 07 30;373(5):456-466. <https://doi.org/10.1056/nejmra1410150>
2. Rivero I. Enfermedad de Chagas. Revista Medica De Costa Rica Y Centroamerica. (2016); 83 (619): 297 – 301p. Disponible en: <http://revistamedicacr.com/index.php/rmcr/article/view/134/0>
3. Lewis MD, Francisco AF, Taylor MC, Jayawardhana S, Kelly JM. Host and parasite genetics shape a link between *Trypanosoma cruzi* infection dynamics and chronic cardiomyopathy. Cellular Microbiology. 2016 05 25; 18(10):1429-1443 p. <https://doi.org/10.1111/cmi.12584>
4. Imai K, Maeda T, Sayama Y, Mikita K, Fujikura Y, Misawa K, Nagumo M, Iwata O, Ono T, Kurane I, Miyahira Y, Kawana A, Miura S. Mother-to-Child Transmission of Congenital Chagas Disease, Japan. Emerging Infectious Diseases. 2014 01;20(1):146-148. <https://doi.org/10.3201/eid2001.131071>
5. Clark EH, Sherbuk J, Okamoto E, Jois M, Galdos-Cardenas G, Vela-Guerra J, Menacho-Mendez GS, Bozo-Gutierrez RW, Fernandez AB, Crawford TC, Colanzi R, Gilman RH, Bern C, . Hyperendemic Chagas Disease and the Unmet Need for Pacemakers in the Bolivian Chaco. Debrabant A. PLoS Neglected Tropical Diseases. 2014 06 05;8(6):e2801. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002801>
6. Moreno-Medina E, Valerio-Campos I, Goyenaga-Castro P. Miocarditis y miocardiopatía dilatada por *Trypanosoma cruzi*: Reporte de un caso. Parasitología latinoamericana. 2007 Dec; 62(3-4): 148 -153 p. <https://doi.org/10.4067/s0717-77122007000200008>
7. Yoshioka K, Provedor E, Manne-Goehler J. The resilience of *Triatoma dimidiata*: An analysis of reinfestation in the Nicaraguan Chagas disease vector control program (2010–2016). Oliveira PL. PLOS ONE. 2018 08 23;13(8):e0202949. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202949>
8. Silva-dos-Santos D, Barreto-de-Albuquerque J, Guerra B, Moreira OC, Berbert LR, Ramos MT, Mascarenhas BAS, Britto C, Morrot A, Serra Villa-Verde DM, Garzoni LR, Savino W, Cotta-de-Almeida V, Meis JD. Unraveling Chagas disease transmission through the oral route: Gateways to *Trypanosoma cruzi*



- infection and target tissues. Tanowitz HB. PLOS Neglected Tropical Diseases. 2017 04 05;11(4):e0005507. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005507>
9. Salazar-Schettino PM, Bucio-Torres MI, Cabrera-Bravo M, de Alba-Alvarado MC, Castillo-Saldaña R, Zenteno-Galindo E, et al. Enfermedad de Chagas en México. Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM [Internet]. 2016 May – Junio [citado 2019 Mar 27]; 59(3): 6–16. Disponible en: <http://search.ebscohost.com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr:2048/login.aspx?direct=true&db=a9h&AN=116613805&site=ehost-live&scope=site>
 10. Gómez-Palacio A, Arboleda S, Dumonteil E, Townsend Peterson A. Ecological niche and geographic distribution of the Chagas disease vector, *Triatoma dimidiata* (Reduviidae: Triatominae): Evidence for niche differentiation among cryptic species. Infection, Genetics and Evolution. 2015 Dec;36:15-22. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2015.08.035>
 11. Pérez Yanez LM, Gutiérrez López A, Rodríguez Blanco S, Gil SA. Enfermedad de Chagas. Amenaza en sombras para los corazones de la América Latina. Revista Cubana de Medicina [Internet]. 2017 Jan [citado 2019 Mar 28]; 56(1): 50–68 p. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=77870>
 12. Pinazo M, Lacima G, Elizalde J, Posada E, Gimeno F, Aldasoro E, Valls M, Gascon J. Characterization of Digestive Involvement in Patients with Chronic *T. cruzi* Infection in Barcelona, Spain. PLoS Neglected Tropical Diseases. 2014 08 21; 8(8): e3105. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003105>
 13. Peixoto GDL, Martinelli Filho M, Siqueira SFD, Nishioka SAD, Pedrosa AAA, Teixeira RA, Costa R, Kalil Filho R, Ramires JAF. Predictors of death in chronic Chagas cardiomyopathy patients with pacemaker. International Journal of Cardiology. 2018 01; 250: 260-265. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.10.031>
 14. Assunção AN, Jerosch-Herold M, Melo RL, Mauricio AV, Rocha L, Torreão JA, Fernandes F, Ianni BM, Mady C, Ramires JAF, Kalil-Filho R, Rochitte CE. Chagas' heart disease: gender differences in myocardial damage assessed by cardiovascular magnetic resonance. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance. 2016 Nov 28; 18: 88. <https://doi.org/10.1186/s12968-016-0307-5>
 15. Borges JP, Mendes FDSNS, Lopes GDO, Sousa ASD, Mediano MFF, Tibiriçá E. Is endothelial microvascular function equally impaired among patients with chronic Chagas and ischemic cardiomyopathy?. International Journal of Cardiology. 2018 08; 265: 35-37. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.04.133>
 16. Cucunubá ZM, Okuwoga O, Basáñez M, Nouvellet P. Increased mortality attributed to Chagas disease: a systematic review and meta-analysis. Parasites & Vectors. 2016 01 27; 9: 42. <https://doi.org/10.1186/s13071-016-1315-x>
 17. Marchiori E, . Chagas disease: a tropical infection of interest to the radiologist. Radiologia Brasileira. 2016 Dec; 49(6): 5-6. <https://doi.org/10.1590/0100-3984.2016.49.6e1>
 18. Lee-Felker S, Thomas M, Felker E, Traina M, Salih M, Hernandez S, Bradfield J, Lee M, Meymandi S. Value of cardiac MRI for evaluation of chronic Chagas disease cardiomyopathy. Clinical Radiology. 2016 06; 71(6): 618.e1-618.e7. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2016.02.015>
 19. Torreão JA, Ianni BM, Mady C, Naia E, Rassi CH, Nomura C, Parga JR, Avila LF, Ramires JAF, Kalil-Filho R, Rochitte CE. Myocardial tissue characterization in Chagas' heart disease by cardiovascular magnetic resonance. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance. 2015 Nov 18; 17: 97. <https://doi.org/10.1186/s12968-015-0200-7>

La importancia de Pelagra en el diagnóstico diferencial

The importance of pellagra in the differential



¹Dr. Sebastián Rojas Chaves

Clínica Dr. Marcial Fallas Díaz, San José, Costa Rica
drtansebas@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-1810-3388>

²Dra. María Fabiola Cárdenas Quirós

Emergencias Médicas Monteverde, San José, Costa Rica
dramfcq@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-9126-2553>

RECIBIDO

CORREGIDO

ACEPTADO

28/02/2019

15/03/2019

26/03/2019

RESUMEN

Pelagra es el nombre que se le ha dado a la condición poco conocida, resultado del déficit de vitamina B3 o niacina, una enfermedad potencialmente mortal la cual es caracterizada por una triada clásica de diarrea, dermatitis y delirio, que está asociada a factores de riesgo como desnutrición, pobreza, ingesta de ciertos medicamentos, alteraciones metabólicas entre otros. Pelagra es una enfermedad de diagnóstico clínico que difícilmente se considera en los diagnósticos diferenciales de pacientes que consultan en servicios de emergencias o que se encuentran internados en salones de hospitales y es de suma importancia debido a la mortalidad que conlleva un diagnóstico tardío.

PALABRAS CLAVE: niacina; pelagra; avitaminosis; dermatitis; alcoholismo.

ABSTRACT

Pellagra is the name of a condition resulting from the vitamin B3 or Niacin deficiency, a potential deadly disease which is characterized by a classic triad of Diarrhea, Dermatitis, and Delirium, which is associated with risk factors such as malnutrition, poverty, intake of certain drugs, metabolic disturbances, among others. Pellagra's diagnosis can be made on clinical grounds alone, but it's hardly in the clinicians differential for hospitalized patients or in the emergency department; this is of great importance due the mortality that represents a late diagnosis.

KEYWORDS: niacin; pellagra; avitaminosis; dermatitis; alcoholism

¹Médico general, graduado de la Universidad Autónoma de Centroamérica (UACA). Código médico: 13837
drtansebas@gmail.com

²Médico general, graduada de la Universidad Autónoma de Centroamérica (UACA). Código médico: 14496
dramfcq@gmail.com



INTRODUCCIÓN

Pelagra fue descrita por primera vez por Don Gaspar Casal en 1735 (1) y fue nombrada por Frapolli en 1771(2) debido a sus manifestaciones dermatológicas; proviniendo el nombre del italiano “Pela”, significando piel, y “agra”, significando áspera (3); pero no fue hasta 1926 cuando Goldberger identifica la nicotinamida, una forma de B3, como el factor preventivo de pelagra (4). Esta condición desde sus inicios se ha relacionado con desnutrición y pobreza (1), así como con alcoholismo (1,5) y en años más recientes se ha relacionado también a la ingesta de ciertos medicamentos, condiciones de malabsorción, entre otros (6). Gracias al enriquecimiento de alimentos con niacina, la pelagra ha sido casi erradicada de la población general, (7) lo que puede llevar a que muchos clínicos no incluyan pelagra en diagnóstico diferencial incluso de pacientes con desnutrición (8).

MATERIALES Y MÉTODOS

Se ha realizado una revisión sistemática de documentos científicos de índole médico, así como guías, reportes de casos clínicos y libros de nutrición, utilizando motores de búsqueda como Pubmed y Elsevier. Se seleccionaron las fuentes que presentaran información tanto de aspectos fisiopatológicos como cuadro y manejo clínico. Se excluyeron un artículo cuyo enfoque era meramente bioquímico, dos artículos que constaban solamente de imágenes y 6 artículos que se enfocaban en múltiples tipos de avitaminosis debido a que la mención de la pelagra era mínima.

EPIDEMIOLOGÍA

FA diferencia del pasado cuando se presentaban epidemias de pelagra por déficit de consumo de vitamina B3 en las poblaciones más pobres, sobre todo aquellos que tenían una dieta primariamente de trigo y cereales (7), en la actualidad la incidencia de pelagra es muy rara debido a un aumento en la vigilancia y estrategias tales como enriquecimiento vitamínico de alimentos (9) por lo que se presentan solamente casos esporádicos los cuales ocurren en alcohólicos crónicos, personas que siguen “dietas de moda”, o personas dependientes de drogas y pacientes en estados de malabsorción (3).

FISIOPATOLOGÍA

Para hablar de la fisiopatología de la pelagra, primero hay que entender el rol en el metabolismo de la Niacina, una sustancia soluble en agua, que no tiene almacenamientos apreciables en el cuerpo (8). La niacina funciona como una coenzima o cosustrato en una amplia cantidad de reacciones de reducción y oxidación o Redox en la forma de Nicotinamida adenina dinucleótido hidrógeno (NADH) y Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato hidrógeno (NADPH) (10). En mamíferos, la nicotinamida es biosintetizada desde triptófano (Trp) (11). Un miligramo de niacina es igual a un equivalente de niacina (NE); el cual se encuentra naturalmente en carnes como nicotinamida y en plantas como ácido nicotínico (12), 1 mg de cada uno de estos equivale a 1 NE (13). Si no se consume suficiente niacina, se puede convertir el

60mg de triptófano en 1 NE (12), sin embargo esta conversión requiere cantidades adecuadas de tiamina (vitamina B1), Riboflavina (vitamina B2), Piridoxina (Vitamina B6) y NADP. (14). La cantidad necesaria de NE diaria dependerá de género y estado de gravidez, requiriendo hombres 16NE, mujeres no embarazadas 14NE y embarazadas 18NE (13).

Al ser la niacina necesaria para una adecuada función celular por su papel en la glucólisis, metabolismo de proteínas-aminoácidos, metabolismo del piruvato, biosíntesis de la pentosa, generación de uniones de alta energía, y metabolismo de ácidos grasos; múltiples órganos y tejidos se afectan por el déficit de NE, causando expresiones clínicas diversas.

ETIOLOGÍA

Como se mencionó previamente, la pelagra es causada por un déficit tanto de niacina como de sus precursores el triptófano, y otras vitaminas del complejo B; este déficit puede darse debido a múltiples causas: 1-Alcoholismo, 2- déficit de ingesta: déficit dietético, anorexia nerviosa, nutrición parenteral total, 3- Estados de mala absorción: enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, enfermedad celiaca, carcinoma esofágico, síndrome de malabsorción pediátrica, amiloidosis, complicaciones asociadas a cirugía gastrointestinal, 4-perdida excesiva: hemodiálisis, 5-alteraciones metabólicas: Enfermedad de Hartnup (defecto en el mecanismo de transporte de triptófano), síndrome carcinoide, 5- Pelagra inducida por drogas como: Isoniazida, pirazinamida, etionamida, azatioprina, 5-fluoracilo, quimioterapia, valproato de

sodio, glibenclamida entre otros (6).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La pelagra ha sido clásicamente descrita con una tríada conocida como “las 3 Ds” dermatitis, diarrea y demencia, agregando “Death/muerte” como cuarta D si no se trata (15). Es importante recalcar que generalmente no se observa la triada completa en estos pacientes, y a pesar que es llamada Pelagra por el hallazgo dermatológico, este puede no estar presente (16-18); otro dato importante es que aunque se ha referido la demencia como parte de la tríada de la pelagra, la alteración neurocognitiva que se presenta es mejor caracterizada como delirio e incluso este puede ser el único síntoma de la enfermedad (8).

• Piel

La dermatitis causada por pelagra es bilateral y simétrica, presentándose en áreas de exposición solar (4,19). Inicia como un eritema agudo o intermitente que cambia gradualmente a una erupción exudativa en el dorso de las manos, cara, cuello y tórax con sensación de prurito y dolor al tacto. Un hallazgo característico es una erupción bien marcada en el cuello llamado “Collar de Casal” el cual cubre el cuello completamente en el área de los dermatomas C3 y C4 (3,6,8). Eventualmente los pacientes muestran una piel engrosada que es seca, agrietada e hiperqueratósica con apariencia similar a un pergamino (3,6,8).

• Gastrointestinal

Los síntomas gastrointestinales se piensa que son debidos a una inflamación generalizada del canal alimenticio, se puede presentar como estomatitis,

glositis, náusea, vómito, constipación, dolor abdominal y por último diarrea intratable (20).

- **Neurológico**

Como se mencionó previamente, la alteración neurocognitiva asociada a pelagra es más consistente con Delirio que con demencia (8), el paciente puede presentar distintas manifestaciones que incluyen cefalea, irritabilidad, ansiedad, alucinaciones, estupor, apatía, fotofobia, temblor, ataxia, paresia espástica, fatiga y depresión (3,4). Puede progresar a una encefalopatía en casos severos, que es caracterizado por confusión, psicosis, desorientación, delirio y por último un estado comatoso y finalmente la muerte (8,21).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de pelagra puede realizarse basado en clínica (22), utilizando la triada clásica de diarrea, dermatitis y delirio, en pacientes con historia de malnutrición o alcoholismo, a pesar que la aparición de la triada completa suele ser poco frecuente.

El uso de exámenes no es necesario, medir niveles de Niacina (bajo $<0.5\mu\text{g/dl}$, normal 0.5 a $8.45\mu\text{g/dl}$) (23) o metabolitos urinarios de niacina son técnicas de laboratorio disponibles que ayudan a confirmar el diagnóstico.

A las 48 horas de iniciar tratamiento los síntomas gastrointestinales y dermatológicos generalmente resuelven, por lo tanto el diagnóstico se confirma con la resolución rápida de los síntomas (24). La respuesta al tratamiento de los

síntomas neurocognitivos es más variable, pudiendo resolver en pocos días, hasta presentar déficit permanente (8).

TRATAMIENTO

El tratamiento recomendado por la organización mundial de la salud para adultos con pelagra es nicotinamida 100mg vía oral tres veces al día o 50mg cada doce horas vía parenteral y el tratamiento se debe continuar por 3-4 semanas. Además que se recomienda administrar preparaciones con complejo de vitaminas B porque estos pacientes generalmente presentan déficit de otras vitaminas del complejo B (24).

CONCLUSIÓN

En la actualidad gracias a esfuerzos de distintas organizaciones mundiales y locales, se ha logrado disminuir considerablemente la incidencia de enfermedades relacionadas a déficits nutricionales, sin embargo aunque en menor frecuencia estas aún se presentan en poblaciones de riesgo y es necesario saber reconocerlas.

La pelagra es una enfermedad poco frecuente, que generalmente no se encuentra en nuestros diagnósticos diferenciales y debemos considerarla en todo paciente con signos de desnutrición o historia de alcoholismo. Es importante que si se tiene la sospecha de que un paciente presenta esta condición se debe iniciar tratamiento sin esperar el resultado de los exámenes de laboratorio ya que el diagnóstico es principalmente clínico.

REFERENCIAS

1. Wilson WH. The Diet Factor in Pellagra. *Journal of Hygiene*. 1921 07;20(01):1-59. <https://doi.org/10.1017/s0022172400043205>
2. Blue R. Pellagra in California. *California state journal of medicine*. 1910; 8(3): 101-102
3. Hegyi J, Schwartz RA, Hegyi V. Pellagra: Dermatitis, dementia, and diarrhea. *International Journal of Dermatology*. 2004 01;43(1):1-5. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2004.01959.x>
4. Hegyi V. Dermatologic Manifestations of Pellagra. *Medscape* [internet]. 2018 Feb 206 [cited 2019 Jan 15]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1095845-overview>
5. Klauder JV, Winkelman NW. Pellagra among chronic alcoholic addicts. *Journal of the American Medical Association*. 1928 02 04;90(5):364-371. <https://doi.org/10.1001/jama.1928.02690320026008>
6. Li R, Yu K, Wang Q, Wang L, Mao J, Qian J. Pellagra Secondary to Medication and Alcoholism. *Nutrition in Clinical Practice*. 2016 08 19;31(6):785-789. <https://doi.org/10.1177/0884533616660991>
7. Park YK, Sempos CT, Barton CN, Vanderveen JE, Yetley EA. Effectiveness of food fortification in the United States: the case of pellagra. *American Journal of Public Health*. 2000 05;90(5):727-738. <https://doi.org/10.2105/ajph.90.5.727>
8. Oldham MA, Ivkovic A. Pellagrous encephalopathy presenting as alcohol withdrawal delirium: A case series and literature review. *Addiction Science & Clinical Practice*. 2012 07 06;7(1). <https://doi.org/10.1186/1940-0640-7-12>
9. Matapandeu G, Dunn SH, Pagels P. An Outbreak of Pellagra in the Kasese Catchment Area, Dowa, Malawi. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2017 02 20; 96(5): 1244–1247. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.16-0423>
10. Sardesai V. *Introduction to Clinical Nutrition*. 2 ed. New York: CRC Press; 2003. 179-186 p.
11. Terakata M, Fukuwatari T, Kadota E, Sano M, Kanai M, Nakamura T, Funakoshi H, Shibata K. The Niacin Required for Optimum Growth Can Be Synthesized from L-Tryptophan in Growing Mice Lacking Tryptophan-2,3-Dioxygenase. *The Journal of Nutrition*. 2013 05 22;143(7):1046-1051. <https://doi.org/10.3945/jn.113.176875>
12. Wildman RE, Medeiros DM. *Advanced Human Nutrition*. Florida: CRC Press; 2000. 521p.
13. Institute of Medicine (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes and its Panel on Folate, Other B Vitamins, and Choline. *Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline*. Washington (DC): National Academies Press (US); 1998. 123–149 p.
14. Dalgliesh CE. Interrelationships of tryptophan, nicotinic acid and other b vitamins. *British Medical Bulletin*. 1956 01;12(1):49-51. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.bmb.a069514>
15. World Health Organization. *The management of nutrition in major emergencies*. Geneva: WHO Library Cataloguing-in-Publication; 2000. 31–32p.
16. Dawson B, Favaloro EJ, Taylor J, Aggarwal A. Unrecognized pellagra masquerading as odyphagia. *Internal Medicine Journal*. 2006 07;36(7):472-474. <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2006.01108.x>
17. Kertesz SG. Pellagra in 2 Homeless Men. *Mayo Clinic Proceedings*. 2001 03;76(3):315-318. <https://doi.org/10.4065/76.3.315>
18. Spivak JL, Jackson DL. Pellagra. An analysis of 18 patients and a review of the literature. *In Johns Hopkins Medical Journal*. 01 Jun 1977; 140(6):295-309.
19. Karthikeyan K, Thappa DM. Pellagra and skin. *International Journal of Dermatology*. 2002 08;41(8):476-481. <https://doi.org/10.1046/j.1365-4362.2002.01551.x>



20. Junqueira-Franco MVM, Troncon E, Garcia P, Del Alma M, Jordao A, Vannucchi H. Intestinal permeability and oxidative stress in patients with alcoholic pellagra. *Clinical Nutrition*. 2006 Dec;25(6):977-983. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2006.03.010>
21. Charness ME. Brain Lesions in Alcoholics. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 1993 02;17(1):2-11. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1993.tb00718.x>
22. Brown TM. Pellagra: An Old Enemy of Timeless Importance. *Psychosomatics*. 2010 03;51(2):93-97. [https://doi.org/10.1016/s0033-3182\(10\)70668-x](https://doi.org/10.1016/s0033-3182(10)70668-x)
23. Cambridge Biomedical. Vitamin B3 Niacin in Plasma [internet]. Cambridge: Cambridge Biomedical Inc. 2016 [cited: 2019 feb 20]. Available from: <https://www.cambridgebiomedical.com/s/Vitamin-B3.pdf>. Accessed 2016 May 05
24. World Health Organization. Pellagra and its prevention and control in major emergencies. USA: World Health Organization. 2000 [cited: 2019 feb 20]. Available from: from https://www.who.int/nutrition/publications/en/pellagra_prevention_control.pdf

Insuficiencia cardíaca en el paciente VIH

Heart failure in the HIV patient



¹Dr. Marco Tulio Gómez Cerdas

Clínica Carlos Duran Cartin, San José, Costa Rica
mgc11@hotmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-5329-3359>

²Dra. Silvia Ramírez Hidalgo

Clínica Carlos Duran Cartin, San José, Costa Rica
silramirezhdalgo@hotmail.com

 <https://orcid.org/0000-0001-6780-8969>

RECIBIDO

CORREGIDO

ACEPTADO

18/03/2019

27/03/2019

11/04/2019

RESUMEN

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana se ha extendido a todos los rincones del planeta, siendo una de las infecciones más mortíferas del siglo pasado. En esta población se han identificado diversas manifestaciones cardiovasculares, dentro de estas se encuentra la insuficiencia cardíaca. En general, se trata de una complicación tardía de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Se han descrito múltiples mecanismos fisiopatológicos implicados en la alteración metabólica y cardiovascular que pueden ocasionar a largo plazo insuficiencia cardíaca. Dentro de las manifestaciones clínicas en los pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana se han detectado los signos clásicos de insuficiencia cardíaca congestiva: disnea, fatiga, edemas, entre otros. Actualmente, las estrategias para reducir el riesgo de insuficiencia cardíaca incluyen la instauración temprana de la terapia antirretroviral con mínimos efectos metabólicos posibles y un tratamiento cuidadoso de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales.

PALABRAS CLAVE: Insuficiencia cardíaca; VIH; síndrome de inmunodeficiencia adquirida; cardiomiopatías

ABSTRACT

The infection by the human immunodeficiency virus has spread to all corners of the planet, being one of the deadliest infections of the last century. In this population, several cardiovascular manifestations have been identified, including heart failure. In general, it is a late complication of human immunodeficiency virus infection. Multiple pathophysiological mechanisms involved in metabolic and cardiovascular disorders that can cause long-term heart failure have

¹Médico general, graduado de la Universidad de Iberoamérica (UNIBE). Código médico: 15082
mgc11@hotmail.com.

²Médico general, graduada de Universidad Hispanoamericana (UH). Código médico: 13487
silramirezhdalgo@hotmail.com.



been described. Among the clinical manifestations in patients with human immunodeficiency virus, the signs of congestive heart failure have been detected: dyspnea, fatigue, edema, among others. Currently, strategies to reduce the risk of heart failure include the early establishment of antiretroviral therapy with minimal possible metabolic effects and careful treatment of traditional cardiovascular risk factors.

KEYWORDS: heart failure, HIV, acquired immunodeficiency syndrome, cardiomyopathies.

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se ha extendido a todos los rincones del planeta, siendo una de las infecciones más mortíferas del siglo pasado; se estima que hoy en el mundo hay aproximadamente 34 millones de personas que viven con el VIH, y cerca de un 90% se encuentra en países en desarrollo (1-3).

En 1983 se describe por primera vez el compromiso cardíaco en pacientes con VIH, por la médica Brigitte Autran, quien encontró un sarcoma de Kaposi miocárdico a través de la autopsia. Actualmente, es frecuente encontrar en las autopsias signos de compromiso cardíaco en más del 73% de los pacientes VIH fallecidos (2,4).

Dentro de las comorbilidades cardíacas más frecuentes asociadas a esta población se encuentran: la cardiopatía isquémica, miocardiopatía dilatada, miocarditis infecciosa y no infecciosa, necrosis miocárdica asociada o no a inflamación y compromiso ventricular derecho dependiente de patología pulmonar (incluyendo compromiso a nivel de vasculatura pulmonar). Además, a nivel valvular se ha observado endocarditis infecciosa o endocarditis

marántica; en el pericardio, derrame infectado o no, con o sin taponamiento, y pericarditis fibrinosa o constrictiva. Por último, se ha identificado compromiso neoplásico por sarcoma de Kaposi o linfoma (2,3,5).

Debido al gran avance médico en el diagnóstico oportuno y tratamiento del VIH, se ha presentado un incremento en la expectativa de vida en esta población, ocasionando que la incidencia de enfermedades relacionadas con la edad también aumente, como es el caso de las enfermedades cardiovasculares. Lo anterior se ha asociado a la combinación del envejecimiento, aumento de factores de riesgo tradicionales (edad, hipertensión arterial, tabaquismo, diabetes mellitus), efectos directos del virus y a la respuesta inmunológica del huésped como una consecuencia directa de la infección (principalmente con cifras de linfocitos T CD4+ iniciales <500/ μ ; lo que podría vincularse con la activación inmunitaria e incremento a la propensión a la coagulación que se observan como consecuencia de la replicación de VIH) o incluso ser una complicación de la terapia antiretroviral (TAR) (2,4-6).

Antes de la era de la TAR, la cardiomiopatía asociada al VIH se expresó como insuficiencia sistólica con dilatación del ventrículo izquierdo y se

observó casi exclusivamente en pacientes con enfermedad avanzada por VIH. Este tipo de insuficiencia cardíaca (IC) todavía es común en áreas geográficas donde el tratamiento antirretroviral no está ampliamente disponible. Por el contrario, en la era actual, el diagnóstico de IC incluye muchas más personas con VIH asintomáticas y, a menudo, se refiere solo a la insuficiencia sistólica o diastólica detectada mediante una ecocardiografía (7-9).

En el presente artículo se hará un análisis puntual de la revisión bibliográfica encontrada sobre la IC en la población VIH, determinando su epidemiología, fisiopatología, diagnóstico y principales recomendaciones terapéuticas que podrían favorecer a esta determinada población.

EPIDEMIOLOGÍA

En las autopsias de pacientes infectados por VIH se ha determinado cerca de un 25% a 75% hallazgos de alguna enfermedad cardiovascular, entre ellas se encuentran la cardiopatía coronaria, miocardiopatía dilatada y la insuficiencia cardíaca (IC) (5).

La incidencia y prevalencia de IC asociada al VIH en Latinoamérica es difícil de evidenciar ya que hay escaso registro en la evidencia científica. Sin embargo, con la aparición de una mejor TAR ha cambiado que estos pacientes ya no presenten una cardiomiopatía dilatada y severa (antes vista en pacientes con enfermedad avanzada por VIH y síndrome de inmunodeficiencia adquirida “SIDA”) sino una cardiomiopatía con función sistólica del ventrículo izquierdo levemente

sintomática; aunque además recientemente se ha observado un aumento significativo con parámetros anormales en la función diastólica, llevando a síntomas de insuficiencia cardíaca (10).

Existen dos estudios observacionales realizados en África Subsahariana, uno fue el HoS (Heart of Soweto) y el otro el THESUS-HF (The Sub-Saharan Africa Survey of Heart Failure) de los cuales indicaron una prevalencia de IC en pacientes VIH de aproximadamente el 50% y una incidencia de cualquier anomalía cardíaca del 55% durante un período de 7 años. La insuficiencia sistólica del ventrículo izquierdo fue la más común entre los pacientes sintomáticos, mientras que los asintomáticos se observó IC con fracción de eyección preservada. La IC ocurrió con mayor frecuencia en personas jóvenes con recuentos de células T CD4 + de <100 células / mm³, menor nivel socioeconómico, mayor duración de la infección por VIH, mayor carga viral y estadio avanzado del VIH; además la tasa de mortalidad hospitalaria debida a la IC asociada al VIH alcanzó el 15% (6,11).

El estudio HoS es el registro más grande y completo con presentaciones de novo de cualquier enfermedad cardíaca en la África Subsahariana. Dentro de los 5,328 pacientes con manifestaciones cardíacas entre 2006 y 2008, hubo 518 personas con VIH (9,7%). La mayoría de estos (54%) tomaban TAR, eran jóvenes, tenían presión arterial óptima, aumento de la frecuencia cardíaca e índice de masa corporal más bajo que el resto del estudio HoS. En un 38% se detectó IC asociada al VIH siendo el diagnóstico más frecuente, estos presentaron una

fracción de eyección del ventrículo izquierdo promedio del 46% (6,11).

Casi un tercio de los pacientes VIH con IC en el estudio HoS presentó insuficiencia sistólica del ventrículo izquierdo (N = 148; 29%) y 196 (38%) tenía cardiomiopatía relacionada con el VIH (que incluía tanto disfunción sistólica como diastólica en pacientes sintomáticos y asintomáticos). Se estimó que las mujeres sufren más de IC asociada al VIH que en comparación a los hombres, La carga viral fue significativamente mayor (110,000 frente a 19,000 copias de ARN / ml), y los recuentos de células T CD4 + fueron significativamente más bajos (180 vs. 211 células / mm³) en pacientes con IC asociada al VIH que en la población con el VIH sin IC (6).

El estudio THESUS-HF fue un registro prospectivo multinacional de pacientes con IC descompensada aguda ingresados en hospitales universitarios de 9 países africanos, entre las principales causas de ingreso por IC se determinó: VIH, la cardiopatía reumática, la pericarditis, hipertensión arterial y la cardiopatía isquémica. De los 1.006 pacientes inscritos, el 50% se sometió a pruebas de detección del VIH y se detectó que el 65% de estos estaban infectados con VIH (6).

El VIH fue la causa de la IC en el 2,6% de todos los casos. La mayoría de estos pacientes eran de Mozambique, Camerún y Uganda, países que también tienen altas tasas de VIH. En esa población se diagnosticó IC desde la tercera década de vida y es de mayor frecuencia en mujeres. Además, las disfunciones sistólicas como las diastólicas fueron las más comunes

(~30% de prevalencia) y en raras ocasiones, la disfunción diastólica fue la más frecuente (6).

FISIOPATOLOGÍA

Se han descrito múltiples mecanismos fisiopatológicos implicados en la alteración metabólica y cardiovascular que pueden llegar a ocasionar a largo plazo IC en la población VIH. El curso de la enfermedad de la IC en esta población que no recibe TAR, se desarrolla durante semanas o meses, siendo lo contrario en los pacientes que reciben TAR los cuales cursan sintomáticos de una forma más prolongada. Los mecanismos fisiopatológicos que se han descrito hasta el día de hoy son: toxicidad viral directa, infecciones oportunistas, respuesta del sistema inmune a la infección viral, cardiotoxicidad por medicamentos, deficiencias nutricionales e inmunosupresión prolongada, además se presentan con alta prevalencia factores de riesgo tradicionales de hipertensión, tabaquismo, dislipidemia, diabetes y el síndrome metabólico. Por último, en los últimos años la investigación se ha dirigido a la comprensión del papel del sistema inmune y la inflamación en una compleja interacción de factores aún en estudio (2,7,12).

Se ha determinado en varios estudios científicos que las células miocárdicas y de la corteza cerebral pueden actuar como reservorio del virus por extensos períodos, aún luego de la TAR, induciendo una liberación crónica de citoquinas citotóxicas (factor de necrosis tumoral α , interleuquina 1, 6, 10 y endotelina 1, causando daño progresivo

del tejido provocando miocardiopatía y encefalopatía. Además, hay hallazgos en estudios in vitro de miocitos cardiacos tanto humano como en roedores donde el virus puede entrar a través de vías independientes de los receptores CCR5 o CXCR4 (2,12).

El daño neuronal, especialmente la alteración del sistema nervioso autónomo potencia el daño funcional de las células miocárdicas por aumento de la actividad adrenérgica con mayor consumo de oxígeno y la disminución de receptores beta adrenérgicos con disminución de la contractilidad. Es por esto, que los pacientes con encefalopatía tienen mayor mortalidad por insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (2,12).

En un análisis del estudio SMART (Strategic of Management for Antiretroviral Therapy) se analizó el valor predictivo de la proteína C-reactiva, Interleuquina (IL) 6 y dímero-D en relación con la morbimortalidad cardiovascular, concluyendo que existía una asociación directa entre estos marcadores con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares, independientemente de otros factores de riesgo. Estudios posteriores mostraron que la interrupción de la TAR coincidía con un aumento significativo en los niveles séricos de IL-6 y dímero D (12).

Otro mediador de la inflamación relevante en los últimos años es el CD14 soluble; un biomarcador de la activación de monocitos y macrófagos que se ha relacionado con aumento en la mortalidad cardiovascular y que en pacientes con VIH se encuentra aumentado. Igualmente, el CD163 soluble, expresado por macrófagos en las placas ateroscleróticas, se correlaciona con el grado de inflamación

arterial y se ha considerado como un potencial marcador de inflamación endotelial en pacientes con VIH (12).

Otro mecanismo inflamatorio que se ha descrito en la literatura es la lesión sobre las células endoteliales, el cual se genera por la expresión de quimiocinas y proteínas de adhesión celular tales como ICAM-1, VCAM-1 y E-selectina que promueven el reclutamiento de monocitos y entrada de células inflamatorias en el endotelio lo cual aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares (12).

La autoinmunidad cardíaca hipótesis estudiada desde los años 90 por Currie y Cols., encontraron autoanticuerpos cardiacos circulantes específicos (anticuerpo anti α miosina) en más del 30% de los pacientes con miocardiopatía por HIV, hallazgos que sugieren que la autoinmunidad es en parte responsable de la enfermedad cardíaca relacionada al virus, y que los anticuerpos podrían ser marcadores de insuficiencia ventricular izquierda (2,12,13).

La IC relacionada a pacientes VIH, se produjo con mayor frecuencia en personas con un conteo menor a 100 células por mm³ de CD4, así mismo se presentó en pacientes con un nivel socioeconómico menor, en etapas avanzadas de la enfermedad y pacientes con cargas virales altas. Una hipótesis implica la toxicidad miocárdica directa viral, donde el ácido ribonucleico del VIH en altas concentraciones, es decir más de 500 copias por ml de sangre, se asocia con aproximadamente 2,5 veces más probabilidad de desarrollar IC en comparación con individuos no infectados (12). La expresión transgénica de miocardio a través del activador de la transcripción del VIH (proteína Tat),

activa las células endoteliales, provocando así la disfunción sistólica ventricular izquierda, generando hipertrofia ventricular izquierda y la expresión continua de péptidos natriuréticos perpetuados que dan lugar a un compromiso hemodinámico difuso (12).

Las infecciones secundarias a la inmunosupresión por el HIV pueden causar daño cardíaco, como por ejemplo: miocardiopatía (toxoplasma gondii, citomegalovirus, coxsackie, Epstein Barr y adenovirus), derrame pericárdico (Bacterias: Staphylococcus, Streptococcus, Proteus, Nocardia, Pseudomonas, Klebsiella, Enterococcus, Listeria, Mycobacterias: Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium avium intracellulare, Mycobacterium kansasii, Virus: HIV, herpes simplex 1 y 2, citomegalovirus, otros patógenos: criptococcus, toxoplasma e histoplasma (2).

La desnutrición es común en los pacientes con VIH, especialmente en estadios avanzados de la enfermedad, lo que contribuye a aumentar el riesgo de disfunción ventricular. Además, se ha observado deficiencia de oligoelementos, selenio (Enfermedad de Keshan), vitamina B12, carnitina, hormona de crecimiento, hormonas tiroideas, todas asociadas al desarrollo de miocardiopatías (2,8,13).

El alto consumo de alcohol en algunos pacientes VIH también puede contribuir a IC. Al igual que en los informes recientes, más del 40% de los infartos de miocardio (IAM) reportados en el paciente VIH son en realidad de tipo II o relacionados con la demanda de oxígeno en lugar de ser causados por enfermedad

aterotrombótica real. Es posible que el abuso de alcohol no reconocido y / o el abuso de cocaína o metanfetamina contribuya a la cardiomiopatía en el VIH (7).

Desde la introducción de la TAR en países desarrollados ha existido una reducción en la incidencia de IC en pacientes VIH en un 30-50%, aunque la cardiotoxicidad por la TAR es controversial, muchas de las alteraciones cardíacas observadas en pacientes VIH son secundarias a esta (4,12).

Los análogos de la Timidina (Zidovudina y Estavudina, un inhibidor de la transcriptasa inversa) y la Didanosina se asocian con destrucción difusa de la ultraestructura mitocondrial y con la inhibición de la replicación del ADN mitocondrial. La acidosis láctica producida por la disfunción mitocondrial empeora la función de las células miocárdicas. Estudios recientes evidencian relación entre la utilización de Zidovudina y disfunción diastólica. Estos hallazgos son de suma importancia para los países de bajos y medianos ingresos donde la Zidovudina es todavía una opción de primera línea para el tratamiento del VIH para adultos, adolescentes y niños (2,13).

Más recientemente la introducción de HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) se asoció a lipodistrofia / lipoatrofia, hiperlipidemia, insulinoresistencia y consiguiente aumento de las complicaciones cardiovasculares. Este efecto se debe a la similitud de la región catalítica de la HIV proteasa (blanco de los inhibidores de las proteasas (IP) con dos proteínas humanas que regulan el metabolismo de los lípidos: la proteína 1 ligadora del

ácido retinoico citoplasmático (CRABP-1) y la proteína relacionada con el receptor de lipoproteína de baja densidad (LRP) (2,13).

Paul W. Hruz en sus investigaciones ha demostrado que el uso clínico de inhibidores de proteasas está asociado con insulinoresistencia y otros cambios metabólicos, que impiden la captación de la glucosa por el músculo cardíaco y aumentan el riesgo cardiovascular a largo plazo. En investigaciones con modelos de ratones transgénicos con miocardiopatía dilatada se demostró que la exposición de Ritonavir, Atazanavir y Lopinavir precipitó IC aguda descompensada y muerte de los ratones transgénicos con edema pulmonar agudo (13,14).

Las dosis altas y prolongadas de interferón alfa utilizadas en el sarcoma de Kaposi pueden producir disfunción miocárdica en pacientes con HIV. Debido a que no se observa el mismo efecto en pacientes sin HIV, el fármaco parecería tener una acción sinérgica con el virus (2,13).

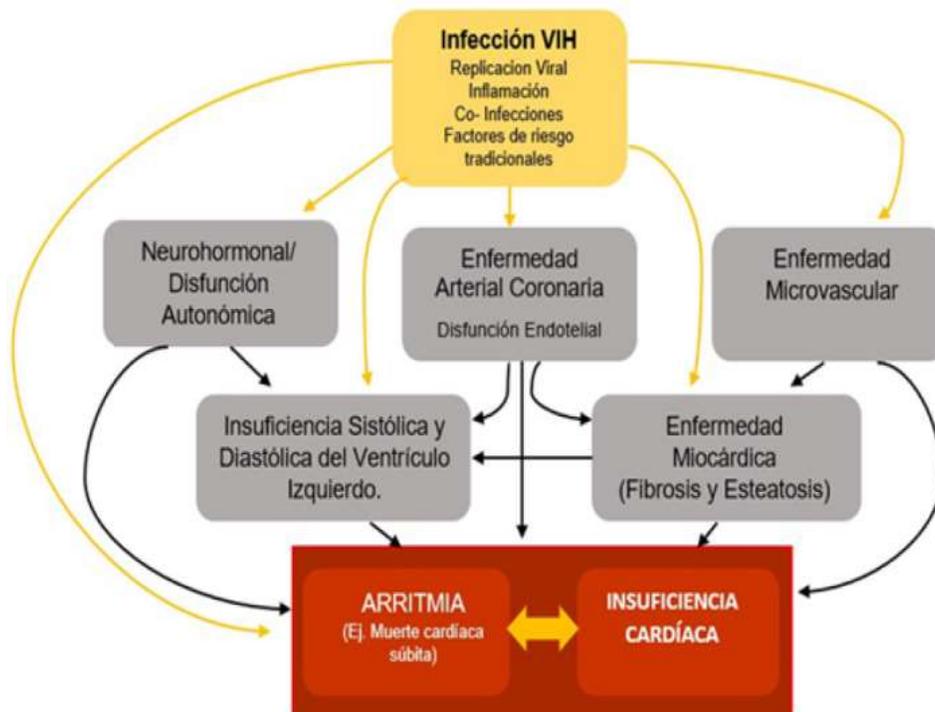
La doxorubicina administrada para el sarcoma de Kaposi y el linfoma no hodking y el foscarnet para el citomegalovirus, pueden producir miocardiopatía dilatada dosis dependiente. La anfotericina B, el ganciclovir, la trimetoprima-sulfametoxazol y la pentamidina pueden causar arritmias (taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, puntas de torsades por prolongación del QTc, anomalías de la conducción auriculoventricular) (2,13).

A pesar de encontrarse afectación cardiovascular con esos medicamentos, la actual evidencia sugiere que los tipos

específicos de TAR se asocian con un menor riesgo de desarrollar IC. En una cohorte de 21 435 personas que viven con el VIH / SIDA en el sistema de asuntos de veteranos, 438 incidentes de insuficiencia cardiaca ocurrieron durante una mediana de seguimiento de 5,4 años. El riesgo de IC fue notablemente más bajo en los pacientes que actualmente usan el tenofovir disoproxil fumarato (TDF) (cociente de riesgo 1/6,68; IC del 95%: 0,53 a 0,86) en comparación con los pacientes que nunca la usaron. La especulación sobre por qué el TDF podría reducir el riesgo de IC incluye la posibilidad de que mejore el control viral y, por lo tanto, reduzca la inflamación, o que pueda estar relacionado con el efecto hipolipemiente del TDF. Se necesitan estudios adicionales para confirmar este efecto beneficioso del TDF en la IC (7).

La enfermedad de las arterias coronarias es un factor importante que contribuye a la IC en las personas que viven con el VIH / SIDA, al igual que en otras poblaciones. Los sobrevivientes de infarto de miocardio con infección por VIH son en promedio una década más joven en comparación con los pacientes no infectados después del infarto de miocardio y, por lo tanto, tienen una mejor supervivencia a corto plazo, ya que la edad es un predictor importante de la mortalidad después del infarto de miocardio. Sin embargo, en un análisis por edades y por sexo de una gran base de datos francesa contemporánea, las hospitalizaciones por IC fueron más frecuentes durante un año de seguimiento en pacientes infectados por VIH en comparación con pacientes no infectados (7).

FIGURA 1. La infección por VIH, a través de varios mecanismos conocidos como viremia, inflamación, coinfecciones y factores de riesgo tradicionales como dislipidemia, tabaquismo y abuso de sustancias, conlleva un mayor riesgo de enfermedad arterial coronaria, enfermedad microvascular y disfunción autonómica / neurohormonal. Posteriormente, estas anomalías, junto con otros mecanismos desconocidos, dan como resultado una enfermedad miocárdica y una disfunción dinámica del ventrículo izquierdo, que a su vez aumentan el riesgo de IC y arritmia.



Fuente: figura 1 traducida del artículo HIV Infection and Risk of Cardiovascular Diseases Beyond Coronary Artery Disease (9).

En un análisis reciente, la prevalencia de diabetes mellitus e hipertensión, dos de los factores de riesgo más comunes y reconocidos para la enfermedad coronaria, se encontraron con menos frecuencia en pacientes infectados por el VIH que sufrieron un infarto agudo de miocardio (IAM) en comparación con los pacientes con IAM que no estaban infectados con el VIH. Sin embargo, la presencia de diabetes confirió un riesgo casi 5 veces mayor de desarrollar IC, al igual que la presencia de la infección por VIH en sí. Se ha determinado en estudios previos que los altos niveles de proteína C reactiva de alta sensibilidad,

el tabaquismo activo y los antecedentes de infarto de miocardio se asociaron significativamente con la insuficiencia sistólica, mientras que la edad avanzada y la hipertensión se relacionaron con un mayor riesgo de insuficiencia diastólica (8).

Finalmente, aunque los pacientes VIH positivo que reciben TAR no expresan una miocardiopatía manifiesta, los estudios han demostrado un aumento de la disfunción mecánica subclínica cardíaca (tanto sistólica como diastólica) y la presencia de anomalías miocárdicas (fibrosis y esteatosis). La historia natural de estos cambios aún no se ha estudiado, pero sí se ha descrito que

estos procesos son progresivos y pueden llevar a un riesgo aún mayor de IC a medida que la población infectada con VIH envejece. **LA FIGURA 1** proporciona un paradigma general para los mecanismos asociados con un mayor riesgo de IC basada en el estado actual de nuestro conocimiento. Es importante destacar que se cree que muchas de las mismas vías están involucradas en la causa de las arritmias cardíacas (9).

DIAGNÓSTICO

Algunos pacientes antes de presentar manifestación de los síntomas pueden cursar con anomalías cardíacas estructurales o funcionales asintomáticas (disfunción sistólica o diastólica del ventrículo izquierdo), que son precursoras de la IC. La identificación de estas anomalías es importante porque se relacionan con peores resultados, y la instauración de tratamiento en esta fase podría reducir la mortalidad de los pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda asintomática (15).

Dentro de las manifestaciones en los pacientes con VIH se han detectado los signos clásicos de insuficiencia cardíaca congestiva, es decir, disnea, fatiga, que puede ir acompañado de signos como presión venosa yugular elevada, crepitantes pulmonares, edema periférico, reflujo hepatoyugular, entre otros (5,15).

La concentración plasmática de péptidos natriuréticos (PN) puede emplearse como prueba diagnóstica inicial, especialmente en un contexto no agudo cuando no se dispone inmediatamente de ecocardiografía (15).

El límite superior normal en el contexto no agudo para péptidos natriuréticos de tipo B (BNP) es de 35 pg/ml y para la fracción aminoterminal del propéptido natriurético de tipo B (NT-pro- BNP) es de 125 pg/ml; en el contexto agudo deben emplearse títulos más altos (BNP < 100 pg/ml, NT-proBNP < 300 pg/ml y región media del propéptido natriurético auricular de tipo A [MR-proANP] < 120 pmol/l). En los umbrales mencionados, los valores predictivos negativos son muy similares y altos (0,94-0,98), tanto en agudos como en no agudos, pero los valores predictivos positivos son más bajos en no agudos (0,44-0,57) y en agudos (0,66-0,67). Por lo tanto, el uso de PN se recomienda para descartar la IC, pero no para establecer el diagnóstico (15).

Los pacientes con concentraciones plasmáticas de PN normales probablemente no tengan IC, sin embargo, la elevación de PN puede producirse por numerosas causas, cardiovasculares y no cardiovasculares (fibrilación auricular, edad, insuficiencia renal), que reducen su capacidad diagnóstica en la IC (15).

Un electrocardiograma (ECG) anormal aumenta la probabilidad del diagnóstico de IC, pero esta prueba tiene una especificidad baja. Algunas anomalías en el ECG dan información sobre la etiología (p. ej., infarto de miocardio) y algunos hallazgos electrocardiográficos pueden proporcionar indicaciones para el tratamiento (p. ej., anticoagulación para la FA, marcapasos para la bradicardia) (15).

La ecocardiografía es la prueba más útil para establecer el diagnóstico en pacientes con sospecha de IC. Esta técnica proporciona información

inmediata sobre el volumen de las cámaras, la función sistólica y diastólica del VI, el grosor de la pared, la función valvular y la hipertensión pulmonar. Esta información es crucial para establecer el diagnóstico y determinar el tratamiento más adecuado. La información obtenida en la evaluación clínica detallada y con las pruebas antes mencionadas permitirá establecer un diagnóstico inicial y un plan de tratamiento para la mayoría de los pacientes. Generalmente, solo se requieren otras pruebas en caso de que el diagnóstico sea incierto (p. ej., si las imágenes ecocardiográficas no son óptimas o si se sospecha de una causa inusual para la IC) (15).

TRATAMIENTO

Hoy en día la prevención de las enfermedades cardiovasculares es parte fundamental del tratamiento habitual de los individuos con infección por el VIH. Se debe reducir los factores de riesgo cardiovascular siempre que sea posible. Las estrategias actuales para reducir el riesgo de IC incluyen la instauración temprana de pautas de TAR que tengan los mínimos efectos metabólicos posibles y un tratamiento cuidadoso de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales mediante tratamientos médicos y no médicos (1).

Las recomendaciones de tratamiento se basan con estudios realizados en pacientes con IC no infectados y en las directrices basadas en estos estudios, ya que se cuenta con escasos estudios sobre este tema en específico. Por lo tanto, se pueden utilizar los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los bloqueadores beta y los

antagonistas de la aldosterona, a pesar de que no se han realizado ensayos de estos fármacos en las personas que VIH con IC (7,16).

Si bien no hay informes sobre los beneficios específicos de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los bloqueadores de renina angiotensina en la IC del paciente VIH, un estudio piloto ha sugerido que los bloqueadores de renina angiotensina-aldosterona (telmisartán) podría aumentar las células progenitoras endoteliales y mejorar la reparación vascular en pacientes mayores con VIH (edad media, 60 años) (9).

Los fármacos antihipertensivos y en especial los antagonistas del calcio dihidropiridínicos pueden interactuar con los inhibidores de proteasa y deben administrarse a dosis bajas. El ácido acetilsalicílico para la prevención primaria se debe prescribir a los pacientes de riesgo elevado (p. ej., con una puntuación de riesgo de Framingham $\geq 20\%$ e hipertensión controlada), tal como se recomienda para la población general (1).

Otro de los fármacos utilizados en la IC, es la digoxina la cual es altamente activa contra el VIH-1 in vitro y si esto se valida en estudios en humanos, podría ser una opción atractiva en pacientes VIH (9).

La TAR no es una terapia específica para la IC; sin embargo, la incidencia de esta patología disminuyó drásticamente después de la introducción de la TAR. Se desconoce si la TAR puede revertir la IC causada por una miocardiopatía establecida. Por otro lado, los medicamentos antirretrovirales, como el Zidovudina, tienen una toxicidad directa al miocardio, y el tratamiento

antirretroviral puede acelerar la aterosclerosis coronaria, lo que finalmente conduce a una disfunción del ventrículo izquierdo (7).

El papel de la inflamación y la respuesta inmunitaria de la IC asociada al VIH se destaca en un estudio realizado con 49 niños infectados por VIH con dilatación del ventrículo izquierdo, en el cual se observó una mejor contractilidad del ventrículo izquierdo y la disminución de la pared del ventrículo izquierdo en la tensión máxima, en aquellos que se utilizaron niveles altos de inmunoglobulina intravenosa. Sin embargo, a pesar de la ausencia de ensayos específicos con el uso de inmunoglobulina en adultos con VIH, el uso de las mismas guías y terapias de inmunoglobulina para tratar la ICC parece razonable (7-9).

Se cree que el beneficio terapéutico de la inmunoglobulina intravenosa resulta de su capacidad para inhibir la producción de TNF (Factor de necrosis tumoral, del inglés tumor necrosis factor) y la interleucina. Etanercept, otro agente modulador inmune se ha usado en un estudio pequeño de pacientes con IC con éxito moderado. En un estudio en animales, los monos infectados con el virus de inmunodeficiencia de simios y las bacterias inactivas del complejo *Mycobacterium avium* desarrollaron una disfunción grave del ventrículo izquierdo. Los monos tratados con etanercept no desarrollaron cardiomiopatía, lo que sugiere no solo que el TNF puede desempeñar un papel causal en el desarrollo de la cardiomiopatía por VIH, sino que la terapia dirigida contra TNF también puede tratar la cardiomiopatía. Sin embargo, esta terapia no se ha

probado en pacientes humanos infectados con VIH-1 (8).

Se sabe poco sobre el efecto de la terapia con dispositivos cardíacos en pacientes con cardiomiopatía por VIH, sin embargo, también deben considerarse su colocación si lo ameritan. Desafortunadamente, se ha sugerido que los pacientes infectados pueden tener menos probabilidades de recibir un desfibrilador implantable o una terapia de resincronización cardíaca debido a la creencia de que tienen una mayor mortalidad y, por lo tanto, una vida más corta o por temor a complicaciones infecciosas (7-9).

La infección por VIH generalmente se considera una contraindicación para el trasplante cardíaco debido a una supervivencia históricamente pobre y las preocupaciones sobre la progresión al SIDA con inmunosupresión, a pesar de la evidencia reciente que sugiere que los medicamentos inmunosupresores en realidad pueden aumentar la eficacia de la TAR en el tratamiento de la infección por VIH. La evidencia actual indica que el trasplante cardíaco es seguro en pacientes VIH seleccionados, siendo sus resultados similares a los observados en no infectados. En una encuesta de programas de trasplante cardíaco reveló que el 70% consideró la infección por VIH como una contraindicación absoluta para el trasplante. De hecho, los primeros informes de trasplante cardíaco en pacientes VIH después del trasplante mostraron malos resultados. Sin embargo, desde 2003, cuando se realizó el primer trasplante cardíaco en un paciente VIH, los resultados generalmente han sido favorables. No se ha informado ningún aumento en el rechazo o empeoramiento del estado de

VIH con inmunosupresión. Las series de casos más grandes en los EE. UU. Y Europa han mostrado resultados similares. Por lo tanto, se hicieron pedidos para reevaluar la infección por VIH-1 como una contraindicación absoluta (7,8,17).

CONCLUSIÓN

La insuficiencia cardíaca asociada al VIH es causada por una compleja interacción de factores fisiopatológicos relacionadas con el virus, el huésped y la TAR. Es necesario tener un adecuado conocimiento de estos mecanismos o factores para establecer intervenciones médicas individualizadas y así evitar su progresión.

Con la revisión realizada de la literatura sobre la ICC en el paciente VIH se determinó que conforme avancen los nuevos tratamientos de TAR, los factores de riesgo para desarrollar esta patología se asociarán cada vez más a los factores de riesgo cardiovascular tradicionales; por lo que el riesgo de ICC en esta población se espera que aumente para los próximos años. Por lo tanto, es de suma importancia implementar medidas dirigidas a la prevención y modificación de estos factores de riesgo cardiovascular al plantear nuevas estrategias de tamizaje e intervenciones terapéuticas dirigidas a reducir y prevenir los factores implicados para así realizar un adecuado abordaje integral e individualizado.

REFERENCIAS

1. Boccarda F, Cohen A. VIH y Cardiopatía: ¿qué deben saber los cardiólogos?. Rev Esp Cardiol. 2016 Agosto 21; 69(12): 1126–1130. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2016.05.037>
2. Risso G. Enfermedad cardiovascular en sujetos con VIH / SIDA. Rev Fed Arg Cardiol. 2012 Diciembre 7; 41(4): 235-248. Disponible en http://www.imbiomed.com/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_articulo=89388&id_seccion=4471&id_ejemplar=8788&id_revista=289
3. Yovanovich S. J. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida. compromiso del corazón y de los vasos. Revista Médica Clínica Las Condes. 2015 03; 26(2): 234-240. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2015.04.012>
4. Valenzuela G. Patología cardiovascular en pacientes con infección por el virus de inmunodeficiencia humana. An Fac med. 2012 Julio; 73(4): 315-320. Disponible en <http://www.scielo.org.pe/pdf/afm/v73n4/a08v73n4.pdf>
5. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J. Harrison. Principios de Medicina Interna. McGraw-Hill. 19 edición. 2016. 1255p.
6. Bloomfield G, Alenezi F, Barasa F, Lumsden R, Mayosi B, Velazquez E. Human Immunodeficiency Virus and Heart Failure in Low- and Middle-Income Countries. JACC Heart Fail. 2015 Agosto; 3(8): 579–590. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2015.05.003>
7. Hsue PY, Waters DD. Heart failure in persons living with HIV infection. Current Opinion in HIV and AIDS. 2017 Nov; 12(6): 534-539. <https://doi.org/10.1097/coh.0000000000000409>
8. Remick J, Georgiopolou V, Marti C, Ofotokun I, Kalogeropoulos A, Lewis W, et al. Heart Failure in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection: Epidemiology, Pathophysiology, Treatment, and

- Future Research. Circulation. 2014 Abril 29; 129(17): 1781–1789. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004574>
9. Barnes R, Lacson J, Bahrami H. HIV Infection and Risk of Cardiovascular Diseases Beyond Coronary Artery Disease. *Curr Atheroscler Rep*. 2017 Mayo; 19(5): 20. <https://doi.org/10.1007/s11883-017-0652-3>
 10. Al-Kindi S, ElAmm C, Ginwalla M, Mehanna E, Zacharias M, Benatti R, et al. Heart failure in patients with human immunodeficiency virus infection: epidemiology and management disparities. *Int J Cardiol*. 2016 Septiembre 1; 218: 43–46. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.05.027>
 11. Manga P, McCutcheon K, Tsabedze N, Vachiat A, Zachariah D. HIV and Nonischemic Heart Disease. *JACC*. 2017 Enero; 69 (1): 83–91. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.09.977>
 12. Camargo W, Galvis S, Gualdrón E, Palmezano J. Enfermedad cardiovascular y metabólica en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Revista Médicas UIS*. 2017 Nov 22;30(3):45-54. <https://doi.org/10.18273/revmed.v30n2-2017005>
 13. Llatas M. Hallazgos ecocardiográficos en pacientes seropositivos con virus de inmunodeficiencia humana, del programa TARGA del Hospital General de Jaén [tesis]. [Perú]: Universidad Nacional de Cajamarca; 2017. Disponible en <http://repositorio.unc.edu.pe/handle/UNC/1183>
 14. Gómez M, Gómez E. Alteraciones cardiovasculares en pacientes con infección por VIH. *Rev Cubana Med*. 2010 Julio-Septiembre; 49(2): 268-274. Disponible en http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232010000300006
 15. Ponikowski P, Voors A, Anker S, Bueno H, Cleland J, Coats A et al. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica. *Revista Española de Cardiología*. 2016 Dec; 69(12): 1119-1125. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2016.09.056>
 16. Steverson A, Pawlowski A, Schneider D, Nannapaneni P, Sanders J, Achenbach C, et al. Clinical characteristics of HIV-infected patients with adjudicated heart failure. *Eur J Prev Cardiol*. 2017 Noviembre; 24(16): 1746–1758. <https://doi.org/10.1177/2047487317732432>
 17. Mouras P, Barcán L, Belziti C, Pizarro R, Ma-ez N, Marenchino R. Trasplante cardíaco en paciente infectado con el virus de la inmunodeficiencia humana. *Medicina Buenos Aires*. 2017 Diciembre; 77(6): 509-551. Disponible en: <https://www.medicinabuenosaires.com/indices-de-2010-a-2017/volumen-77-ano-2017-no-6-indice/trasplante-cardiaco-en-paciente-infectado-con-el-virus-de-la-inmunodeficiencia-humana/>

Otitis media aguda: generalidades y resistencia antibiótica

Acute otitis media: generalities and antibiotic resistance



¹**Dra. Stephanie Quesada Solano**

Hospital San Carlos, Alajuela, Costa Rica
squesadasolano@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-2593-338X>

²**Dr. Fidel Mackenzie Visbal**

Hospital San Francisco de Asís, Alajuela, Costa Rica
fidel1mackenzie@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-4752-3496>

³**Dr. Melvin Cortés Mejía**

Investigador independiente, San José, Costa Rica
melvincortes812@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-2310-3139>

RECIBIDO

28/03/2019

CORREGIDO

06/04/2019

ACEPTADO

15/04/2019

RESUMEN

La otitis media (OM) es uno de los diagnósticos más comunes en pediatría y constituye la indicación más frecuente de prescripción de antibióticos en la infancia. Para el diagnóstico de la otitis media aguda (OMA) se tienen en cuenta hallazgos de la otoscopia, diversos signos clínicos y el tiempo de evolución de los síntomas principales. La decisión de iniciar antibioticoterapia debe fundamentarse en la estratificación de riesgo del paciente. La espera vigilante como alternativa a la antibioticoterapia inmediata en casos seleccionados reduce el uso de antibióticos sin aumentar el riesgo de daño al paciente y ha demostrado ser una medida costo-efectiva. El fármaco de elección para el tratamiento empírico de la OMA es la amoxicilina. Otras alternativas frecuentemente utilizadas son las cefalosporinas, macrólidos o combinaciones con inhibidores de β -lactamasas. El *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina se considera la causa principal de fracaso terapéutico de los antibióticos en la OMA. Con la introducción de la vacuna antineumocócica conjugada heptavalente se han observado cambios en la frecuencia de determinados serotipos de *Streptococcus pneumoniae* y un aumento en el aislamiento de *Haemophilus influenzae* en las muestras de fluido del oído medio de paciente con OMA. Estudios recientes han

¹Médico general, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR). Código médico: 15154
squesadasolano@gmail.com

²Médico general, graduado de la Universidad de Costa Rica (UCR). Código médico: 15165
fidel1mackenzie@gmail.com

³Médico general, graduado de la Universidad de Costa Rica (UCR). Código médico: 16337
melvincortes812@gmail.com

evidenciado el aumento en la prevalencia de agentes productores de β -lactamasas en pacientes con OMA.

PALABRAS CLAVE: Otitis media; espera vigilante; *Streptococcus pneumoniae*; amoxicilina; farmacorresistencia microbiana.

ABSTRACT

Otitis media (OM) is one of the most common diagnoses in pediatric population and the most frequent indication for the prescription of antibiotics in childhood. The diagnosis of acute otitis media (AOM) is based on the findings of the otoscopy, various clinical signs and the time of evolution of the main symptoms. The decision to initiate antibiotic therapy should be based on the risk stratification of the patient. An alternative observation and close follow-up strategy in selected cases help to reduce the antibiotic exposure, and has also proven to be a cost-effective measure. The drug of choice for the empirical treatment of AOM is amoxicillin. Other treatment options are cephalosporins, macrolides or combinations with β -lactamase inhibitors. *Streptococcus pneumoniae* resistant to penicillin is the main cause of the therapeutic failure of antibiotics in AOM. The introduction of the pneumococcal conjugate vaccine has changed the frequency of the serotypes of *Streptococcus pneumoniae*, and has increased the isolation of *Haemophilus influenzae* in the fluid samples of the middle ear of the patients with AOM. Recent studies have shown an increase in the prevalence of β -lactamase producer agents in patients with AOM.

KEYWORDS: Otitis media; watchful waiting; *Streptococcus pneumoniae*; amoxicillin; drug resistance, microbial.

INTRODUCCIÓN

La otitis media (OM) es uno de los diagnósticos más comunes en pediatría y constituye la indicación más frecuente de prescripción de antibióticos en la infancia (1,2). El término OM hace referencia a la inflamación del oído medio, que se caracteriza por la presencia de efusión y ocasiona otalgia y pérdida auditiva (1). Además, en la OMA hay signos y síntomas de infección aguda, como fiebre (1,3).

La OMA tiene su máxima incidencia entre los 6 y 12 meses de edad, y se estima que el 90% de los niños entre los 3 meses y 2 años de edad han

presentado al menos un episodio de OMA (4).

La mayor parte de los casos de OMA resuelve de forma espontánea; no obstante, el 30-40% de los niños entre 2 y 5 años presentan cuadros recurrentes y más del 10% no mejora a pesar de administrar tratamiento antibiótico (4,5). Dentro de los factores de riesgo conocidos para OMA recurrente, se encuentran episodios de OMA previos, ciclos previos de antibioticoterapia y edad menor a 2 años (5).

Algunas complicaciones serias de la OMA son la otitis media supurativa crónica, que se acompaña de descarga



persistente a través de una perforación timpánica, y la mastoiditis (1).

La OMA, en conjunto con la sinusitis aguda y la faringitis por estreptococos del grupo A, corresponden al 50% de todas las prescripciones de antibiótico de espectro extendido en los niños (6). El sobreuso de antibióticos de amplio espectro además de aumentar el costo económico en el manejo de dichos cuadros clínicos, favorece la resistencia antibiótica (6).

A pesar de que la resistencia a los antibióticos se ha convertido en uno de los problemas de salud pública más acuciantes del mundo, la tasa de prescripción de antibióticos en OMA siguen siendo superior al 90% (4). Es por lo anterior, que esta revisión tiene como objetivo resumir las pautas actuales de manejo de esta patología y describir los cambios observados en los últimos años en el patrón de resistencia antibiótica de los agentes bacterianos causales de la misma, con el fin de sensibilizar a la comunidad médica sobre la importancia del uso apropiado de antibióticos en OMA.

ETIOLOGÍA

La causa más frecuente de OMA es viral, siendo los patógenos más comunes el virus respiratorio sincicial, el adenovirus, el rinovirus, entre otros. Dentro de la OMA de causa bacteriana, destacan organismos como: *Streptococcus pneumoniae* (SP), *Haemophilus influenzae* no tipificable (Hint), *Moraxella catarrhalis* (MC) y *Streptococcus pyogenes* o estreptococos del grupo A (SGA) (5,7,8).

DIAGNÓSTICO Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Para el correcto diagnóstico de OMA en niños se requiere de la presencia de (9):

1. Abultamiento moderado-grave de la membrana timpánica u otorrea aguda no debida a otitis externa aguda.
2. Abultamiento leve de la membrana timpánica e inicio reciente (menos de 48 horas) de otalgia o eritema intenso de la membrana timpánica.
3. No se debe diagnosticar OMA en niños que no tienen efusión en el oído medio, basado en la otoscopia neumática y/o la timpanometría.

Los pacientes con OMA a menudo presentan un inicio rápido de fiebre y otalgia, así como signos inespecíficos, entre ellos tirones de orejas, frotamientos, irritabilidad, disminución del sueño y otros cambios de comportamiento. De estos, el dolor suele ser el síntoma más prominente (10). La otalgia como síntoma debe distinguirse del dolor en el canal externo debido a otitis externa (que produce dolor con el movimiento del trago e inflamación del canal auditivo generalmente sin síntomas sistémicos) (11).

Algunos autores refieren que las combinaciones de estas manifestaciones clínicas junto con los hallazgos físicos son clave para diagnosticar la OMA (10). Sin embargo, "la guía de 2013 de la Academia Americana de Pediatría (AAP) sobre diagnóstico y manejo de la OMA" enfatizan la falta de sensibilidad de las escalas de dolor visual o las puntuaciones de los síntomas, así como la importancia de la otoscopia para el diagnóstico de OMA. No obstante, la evaluación de los síntomas tienen un

valor relevante en el seguimiento de la respuesta clínica a la terapia y una adecuada evaluación del dolor no deja de ser importante (12).

MANEJO

En el año 2013 la AAP emitió recomendaciones sobre el manejo de OMA, según esta publicación el abordaje inicial debe incluir el uso de analgesia en caso de otalgia independientemente de la prescripción de tratamiento antibiótico. Ya que este no provee alivio del dolor durante las primeras 24 horas comparado con placebo e incluso hay pacientes que pueden persistir con dolor 12 días después de iniciado el tratamiento (9,13). Dada la poca evidencia existente, el analgésico a utilizar debe ser seleccionado con base en la relación riesgo-beneficio y tomando en consideración la preferencia del cuidador. En general, se utiliza acetaminofén o ibuprofeno en casos de dolor leve a moderado y narcóticos en dolor moderado a severo. Los agentes tópicos parecen ser eficaces a los 10-30 min de su administración como tratamiento adicional (9,14).

La decisión de iniciar antibioticoterapia de forma inmediata debe fundamentarse en la estratificación de riesgo del paciente según la edad y severidad de los síntomas. Los niños de cualquier edad que presentan síntomas severos (otalgia moderada a severa, otalgia de más 48 horas de evolución o temperatura mayor a 39°C) y los menores de 2 años con afección bilateral, independientemente de la severidad de los síntomas, deben recibir tratamiento antibiótico inmediatamente (9).

Mientras que en aquellos pacientes sin síntomas severos con edades entre 6 y 24 meses y OMA unilateral o mayores de 2 años independiente de la lateralidad, la misma guía brinda una alternativa a la prescripción inmediata de antibióticos denominada espera vigilante. Dicha estrategia consiste en dar seguimiento al paciente por un periodo de 48 a 72 horas antes de iniciar antibioticoterapia dado que cerca del 80% de los episodios de OMA resuelven espontáneamente dentro de los primeros 3 días (9,14). Es importante destacar que estos criterios aplican para niños sanos con OMA no complicada y en casos donde existe la posibilidad de brindar seguimiento cercano al paciente e iniciar antibioticoterapia ante deterioro clínico o persistencia de los síntomas.

Dichas recomendaciones están basadas en un meta-análisis revisado en el 2015 que evidenció que el uso de antibióticos, comparado con placebo, acelera la resolución de los síntomas, acorta el periodo con efusión del oído medio después de la OMA, disminuye el riesgo de perforación timpánica y de OMA contralateral. Además, los antibióticos parecen ser más efectivos para la resolución de los síntomas en el subgrupo de pacientes con otorrea y en menores de 2 años con afección bilateral. Sin embargo estos beneficios deben ser sopesados con el aumento de riesgo de efectos adversos tales como diarrea, vómitos y rash ampliamente documentado (13,14,15).

Por otro lado, el uso inmediato de antibióticos no se ha asociado con una reducción del dolor a los 3 a 7 días de evolución, anomalías en la timpanometría a las 4 semanas de evolución, perforaciones de la membrana

timpánica, recurrencias o complicaciones serias (incluyendo mastoiditis y meningitis) comparado con la estrategia de espera vigilante (13)

En el 2017 se estimó que por cada 1000 pacientes con OMA en los que se implementa la estrategia de espera vigilante de acuerdo con las pautas de la AAP comparado con la práctica actual, se produce una reducción de 514 recetas de antibiótico despachadas de forma inmediata y de 205 ciclos de antibiótico en total, ahorrando así 5573 dólares y evitando 14.3 años de vida ajustados por discapacidad. Esta última es una medida de la carga de morbilidad expresada en años de vida perdidos por mortalidad prematura o cualquier discapacidad causada por una enfermedad (16).

A pesar de que se ha evidenciado que dar instrucciones a los padres de diferir el tratamiento antibiótico efectivamente reduce y retrasa el despacho de antibióticos (en un 39.5% y 38.9% respectivamente) y que dicha recomendación fue propuesta por la AAP desde el año 2004, en la práctica actual poco más del 16% de los padres cuyos hijos califican para espera vigilante reciben instrucciones de aplazar el tratamiento antibiótico (17). Incluso hay estudios que reportan porcentajes menores a 5% (16).

Pese a que la renuencia de los padres al aplazamiento de la antibioticoterapia pareciera ser uno de los impedimentos identificados para emplear esta recomendación, esta no se ha asociado a un menor grado de satisfacción de los mismos con respecto a la antibioticoterapia inmediata (16).

PRINCIPALES ANTIBIÓTICOS UTILIZADOS EN OMA

La amoxicilina como tratamiento empírico de la otitis media aguda, sigue siendo el fármaco de primera elección debido a que es altamente efectivo contra las principales cepas de SP, el patógeno predominante en la OMA, así como contra SGA. Es más probable que MC y algunas cepas de Hinf sean resistentes a la amoxicilina (es decir, tienen más probabilidades de producir β -lactamasas), sin embargo, son patógenos menos comunes (12).

La amoxicilina tiene una excelente penetración en el oído medio (por lo que aún puede ser eficaz a pesar de la resistencia *in vitro*), es barata, bien tolerada y tiene un espectro antimicrobiano relativamente estrecho. Tiene una vida media corta de aproximadamente 1 hora. Dada en una dosis oral adecuada, la amoxicilina es más efectiva, en comparación con otros antimicrobianos orales contra SP susceptible y resistente a penicilina, Hinf y β -lactamasa negativa y SGA (12).

Para la curación clínica de la OMA, los niveles de amoxicilina en el oído medio deben ser adecuados durante más del 50% del día. La administración de 45-60 mg/kg por día de amoxicilina dividida en tres dosis logrará niveles adecuados en el oído medio, mientras que un régimen de dosificación de dos veces por día requiere dosis diarias totales más altas de 75-90 mg/kg por día para mantener niveles adecuados a lo largo del día (12). La dosis anterior brinda cobertura para el 40-70% de Hinf y β -lactamasa negativa y 80-90% de SP con

concentraciones inhibitorias mínimas in vitro menores a 4 µg/mL para penicilina (18).

Existen ciertas situaciones clínicas en las que otros antimicrobianos deben considerarse de primera línea. En el contexto de OMA asociada a conjuntivitis purulenta (síndrome de otitis-conjuntivitis), Hint y MC son patógenos comunes; y por lo tanto, el tratamiento combinado de amoxicilina más un inhibidor de β-lactamasa (por ejemplo, amoxicilina-clavulanato) o una cefalosporina de segunda generación son preferidas (por ejemplo, cefuroxima axetilo) (12).

También puede ser prudente usar amoxicilina-clavulanato si el niño ha recibido amoxicilina en los últimos 30 días, si presenta una probable recaída de una infección reciente o en caso de no respuesta a la amoxicilina (12). Lo anterior porque la amoxicilina-clavulanato proporciona cobertura para más del 98% de MC (incluidas las cepas productoras de β-lactamasas), Hint, y conserva la misma eficacia contra SP que la amoxicilina a altas dosis (18).

La ceftriaxona por vía intravenosa o intramuscular se debe reservar para pacientes que no toleran los fármacos orales o en caso de fallo al tratamiento con amoxicilina-clavulanato. En esta última situación, la cual es infrecuente, la ceftriaxona se administra por un período de tres días pues la vida media del fármaco es más larga (aproximadamente de 12 a 24 h); además, debe considerarse el muestreo del líquido del oído medio para cultivo (12).

Si el niño tiene antecedentes de una reacción de hipersensibilidad a la amoxicilina o la penicilina, usar cefalosporinas de segunda generación

(cefprozilo o cefuroxima-axetilo) o una cefalosporina de tercera generación es aceptable (cefdinir), a menos que la reacción previa sea mortal (12). El cefdinir posee una actividad algo superior a la amoxicilina para Hint, pero inferior para SP, y se ha estimado una cobertura de aproximadamente 85% de todos los Hint, la mayoría de MC y 50-75% de SP con concentraciones inhibitorias mínimas de penicilina menores a 0.5 µg/mL. Por otra parte, el costo de cefdinir es hasta 6 veces mayor que el de amoxicilina, pero un 15% menos que el de amoxicilina-clavulanato (17).

Alternativamente, se puede utilizar un azárido macrólido (claritromicina o azitromicina) o clindamicina. Sin embargo, estos antibióticos generalmente tienen una capacidad bactericida inferior, especialmente para SP y Hint en comparación con los betalactámicos (por ejemplo, penicilinas o cefalosporinas). Solo en raras ocasiones se indican otros medicamentos, como la doxiciclina en niños mayores a 8 años o quinolonas; sin embargo, tales alternativas sólo deben considerarse en consulta con un médico especialista en enfermedades infecciosas (12).

PERFIL DE RESISTENCIA ANTIBIÓTICA

Los patrones de resistencia antibiótica de las bacterias causantes de OMA varían según la región geográfica, y deben ser la base fundamental sobre la cual se establecen las recomendaciones terapéuticas, motivo por el que es de suma importancia conocer los patrones locales de resistencia antibiótica (1, 2).

El SP resistente a la penicilina se considera en la actualidad la causa principal de fracaso terapéutico de los antibióticos en la OMA (5).

Algunos estudios han evidenciado que en los países donde se aplica la vacuna antineumocócica conjugada heptavalente (PCV7) de forma efectiva y rutinaria, existe una menor proporción de infecciones neumocócicas causadas por los serotipos contenidos en dicha vacuna, y un aumento en la incidencia de otros serotipos como el 19A y el 3 (5,7,19).

El estudio realizado en Costa Rica por Abdelnour y colaboradores en 2009, analizó el patrón de resistencia antibiótica del SP en muestras de fluido del oído medio de niños con OM, y se encontró que un 96% de los aislados de SP serotipo 3 eran susceptibles a penicilina, mientras que únicamente el 79% de los aislados de otros serotipos eran susceptibles a penicilina. Se observó además, que todos los aislados de SP fueron susceptibles a amoxicilina, cefuroxima, ceftriaxona, faropenem, azitromicina y levofloxacina. Ante estos hallazgos, el grupo investigador indica que a pesar de los cambios en frecuencia de los serotipos de SP, los agentes antibióticos comunes como la amoxicilina, deben seguir considerándose como la primer opción de tratamiento (7).

Se ha establecido que la persistencia del estado portador de este agente en nasofaringe, constituye un factor de riesgo para infecciones recurrentes posteriores, y por tanto, se ha propuesto que el tratamiento antimicrobiano debe asegurar la erradicación de la colonización nasofaríngea (5).

En los últimos 10 años se ha demostrado también, un incremento significativo en la frecuencia de cepas de SP multi-resistentes en casos de OMA con fallo del tratamiento, con estudios que muestran incidencias de hasta 84% (5).

Otro efecto observado con la introducción de la PCV7 es el cambio en la frecuencia de aislamiento entre SP y Hint en pacientes con OMA. En Costa Rica, el aislamiento de SP en pacientes con OM disminuyó de un 42% entre los años 1999-2001 a un 28% en el periodo 2002- 2007, mientras que el porcentaje de aislamiento de H. influenzae aumentó de un 14% a un 23% (19).

La evidencia actual describe una prevalencia de aislamiento de H. influenzae β -lactamasa positivo en pacientes con OMA, que varía entre menos del 20% en países como Chile y Venezuela, hasta un 83% en México. La producción de β -lactamasas, es el mecanismo responsable de la resistencia bacteriana a antibióticos β -lactámicos, que constituyen la primera línea de tratamiento para OM, entre los que se encuentran las aminopenicilinas, las cefalosporinas y los carbapenémicos (19).

También se ha reportado el aislamiento de H. influenzae β -lactamasa negativa resistente a ampicilina (BLNAR, por sus siglas en inglés) en el fluido del oído medio de pacientes con OMA en México, Líbano y Japón. Este mecanismo de resistencia de H. influenzae, corresponde al mecanismo de resistencia a ampicilina más frecuente en el mundo (19).

Con respecto a la MC, este patógeno ha mostrado un aumento significativo en su detección como otopatógeno desde 1980 y la mayor parte de los estudios indican

que más del 90% de los aislamientos de MC de pacientes con OMA son productores de β -lactamasas (19).

El aumento en la incidencia de patógenos productores de β -lactamasa ha sido la justificación utilizada en los estudios que proponen un abordaje inicial de la OMA con antibióticos de amplio espectro; no obstante, como se mencionó anteriormente, la evidencia ha demostrado que esta práctica no es costo-efectiva, conlleva mayores riesgos asociados, y por lo tanto, las recomendaciones de las guías de manejo de OMA indican que no es conveniente utilizar estos antibióticos como tratamiento empírico (6).

CONCLUSIÓN

Actualmente, para el diagnóstico de OMA se requiere de síntomas agudos y signos otoscópicos de inflamación del oído

medio, más la presencia de efusión en el oído medio documentada mediante otoscopia neumática o timpanometría.

Tras el diagnóstico correcto de OMA el tratamiento con antibioticoterapia de forma inmediata no es siempre justificado. Esto debido a que la espera vigilante es una alternativa segura y costo-efectiva, que puede ser implementada en pacientes con OMA no severa unilateral en menores de 2 años o independientemente de la lateralidad en pacientes mayores. No obstante, en la práctica actual sigue siendo subutilizada. Por otro lado, en los pacientes que ameritan antibioticoterapia, la amoxicilina sigue siendo la primera línea de tratamiento. Esto a pesar de los cambios en la frecuencia de los serotipos de SP inducidos por la PCV7, del incremento de cepas resistentes a β -lactámicos y por último del aumento de aislamiento de patógenos como *Hint* y MC.

REFERENCIAS

1. Abbott P, Gunasekera H, Leach AJ, Askew D, Walsh R, Kong K, Giroi F, Bond C, Morris P, Lujic S, Hu W. A multi-centre open-label randomised non-inferiority trial comparing watchful waiting to antibiotic treatment for acute otitis media without perforation in low-risk urban Aboriginal and Torres Strait Islander children (the WATCH trial): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2016 Dec; 17(1): 119. <https://doi.org/10.1186/s13063-016-1247-y>
2. Aguilar-Morales L, Soley-Gutiérrez C, Arguedas-Mohs A. Principios farmacocinéticos y farmacodinámicos en el tratamiento de niños con otitis media. *Acta Médica Costarricense*. 2006; 48(3): 113-118. Disponible en: http://actamedica.medicos.cr/index.php/Acta_Medica/article/view/460/432
3. Park MK, Nam DW, Byun JY, Hong SM, Bae CH, Lee HY, Jeon EJ, Kim MG, Kim SH, Yeo SG. Differences in Antibiotic Resistance of MRSA Infections in Patients with Various Types of Otitis Media. *J Int Adv Otol*. 2018 Dec 1; 14(3): 459-63. <https://doi.org/10.5152/iao.2018.5374>
4. Palma S, Rosafio C, Del Giovane C, Patianna VD, Lucaccioni L, Genovese E, Bertolani P, Iughetti L. The impact of the Italian guidelines on antibiotic prescription practices for acute otitis media in a paediatric emergency setting. *Italian journal of pediatrics*. 2015 Dec; 41(1): 37. <https://doi.org/10.1186/s13052-015-0144-4>
5. Korona-Glowniak I, Zychowski P, Siwiec R, Mazur E, Niedzielska G, Malm A. Resistant *Streptococcus pneumoniae* strains in children with acute otitis media-high risk of persistent colonization after treatment. *BMC infectious diseases*. 2018 Dec; 18(1): 478. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3398-9>



6. Gerber JS, Ross RK, Bryan M, Localio AR, Szymczak JE, Wasserman R, Barkman D, Odeniyi F, Conaboy K, Bell L, Zaoutis TE. Association of broad-vs narrow-spectrum antibiotics with treatment failure, adverse events, and quality of life in children with acute respiratory tract infections. *Jama*. 2017 Dec 19; 318(23): 2325-2336. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.18715>
7. Abdelnour A, Soley C, Guevara S, Porat N, Dagan R, Arguedas A. Streptococcus pneumoniae serotype 3 among Costa Rican children with otitis media: clinical, epidemiological characteristics and antimicrobial resistance patterns. *BMC pediatrics*. 2009 Dec; 9(1): 52. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-9-52>
8. Krause FJ. Otitis media aguda. Diagnóstico y manejo práctico. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2016 Nov 1; 27(6): 915-923. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2016.10.004>
9. Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T, Ganiats TG, Hoberman A, Jackson MA, Joffe MD, Miller DT, Rosenfeld RM, Sevilla XD, Schwartz RH. The diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics*. 2013 Mar 1; 131(3): e964-e999. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-3488>
10. Rosa-Olivares J, Porro A, Rodriguez-Varela M, Riefkohl G, Niroomand-Rad I. Otitis Media: To Treat, To Refer, To Do Nothing: A Review for the Practitioner. *Pediatrics in review*. 2015 Nov; 36(11): 480-486. <https://doi.org/10.1542/pir.36-11-480>
11. Le Saux N, Robinson JL, Canadian Paediatric Society, Infectious Diseases and Immunization Committee. Management of acute otitis media in children six months of age and older. *Paediatrics & child health*. 2016 Feb 5; 21(1): 39-44. <https://doi.org/10.1093/pch/21.1.39>
12. Kirk LA. Pediatric Otitis Media: An Update. *Physician Assistant Clinics*. 2018 Apr 1; 3(2):207-222. <https://doi.org/10.1016/j.cpha.2017.11.004>
13. Venekamp RP, Sanders SL, Glasziou PP, Del Mar CB, Rovers MM. Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015; (6): CD000219. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000219.pub4>
14. Venekamp RP, Damoiseaux RA, Schilder AG. Acute otitis media in children. *BMJ clinical evidence*. 2014 Sep; 2014: pii 0301.
15. Schilder AG, Marom T, Bhutta MF, Casselbrant ML, Coates H, Gisselsson-Solén M, Hall AJ, Marchisio P, Ruohola A, Venekamp RP, Mandel EM. Panel 7: otitis media: treatment and complications. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2017 Apr; 156(4_suppl): S88-S105. <https://doi.org/10.1177/0194599816633697>.
16. Sun D, McCarthy TJ, Liberman DB. Cost-effectiveness of watchful waiting in acute otitis media. *Pediatrics*. 2017 Apr 1; 139(4): e20163086. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-3086>
17. Brinker Jr DL, MacGeorge EL, Hackman N. Diagnostic Accuracy, Prescription Behavior, and Watchful Waiting Efficacy for Pediatric Acute Otitis Media. *Clinical pediatrics*. 2019 Jan; 58(1): 60-65. <https://doi.org/10.1177/0009922818806312>
18. Harrison CJ. Amoxicillin is the most cost-effective therapy for acute otitis media: the culmination of 40 years of research. *The Journal of pediatrics*. 2017 Oct 1; 189: 5-8. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.06.070>
19. Ngo CC, Massa HM, Thornton RB, Cripps AW. Predominant Bacteria Detected from the Middle Ear Fluid of Children Experiencing Otitis Media: A Systematic Review. *PLoS One*. 2016; 11(3): e0150949. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150949>

INSTRUCCIONES A LOS AUTORES

NORMAS DE PUBLICACION

1. Todo manuscrito al presentarse para evaluación y posible publicación debe ser original.
 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 más de 6 palabras claves, 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, deben numerarse consecutivamente en orden de aparición en el texto, deben ser identificas en números arábigos entre paréntesis (1). Los ejemplos puede encontrarlos en el siguiente Link: https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

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 del autor y los co-autores
- 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 en: https://drive.google.com/file/d/1h2L798PB6xmK0AEXUSET-HwG_-k5s_x6/view

1. **Artículos de investigación original**
2. **Revisiones bibliográficas**
3. **Reporte de casos**
4. **Artículo especial**
5. **Carta al director/editor**

OBLICACIONES DEL AUTOR

- **Responsabilidades éticas:** el código ético se encuentra en: <https://drive.google.com/file/d/1w1CE79PrxuEbdm70x3-9PTiITGk3pF8i/view>
- **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 conflicto de interés se debe de reportar mediante el correo electrónico: revistamedicasinergia@gmail.com



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 #12 - 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.
- 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. Se expondrá si los resultados solventan las conclusiones.
- 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 algun 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

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

Revista 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 (5), Mayo 2019
ISSN:2215-4523 / e-ISSN:2215-5279
<http://revistamedicasinergia.com>



Índice

ARTÍCULO DE REVISION BIBLIOGRAFICA

CARDIOLOGÍA

Efectos cardiovasculares en usuarios de cocaína.....5
Dr. Federico Cortés Bejarano; Dr. Paul Francois Guislain Ribas; Dra. Jazmín Victoria Quesada Campos

DERMATOLOGÍA

Carcinoma de células de Merkel: patogénesis, manejo y tratamientos emergentes.....15
Dr. Daniel Esteban Barquero Orias; Dr. Denis Ulises Landaverde Recinos; Dra. Jimena María Segura Guevara

GERIATRÍA

Sarcopenia: abordaje integral del adulto mayor.....24
Dr. Christopher Rojas Bermúdez; Dr. Aldair Buckcanan Vargas; Dra. Gabriela Benavides Jiménez

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

Actualización en los puntos clave de la endometriosis.....35
Dra. Nathaniela María Ulett

Actualización en patología trofoblástica gestacional: mola hidatiforme y neoplasias.....44
Dra. Andrea Espinoza Artavia; Dra. Roxana Fernández Vaglio; Dra. Thania Solar del Valle

Cáncer de mama en mujeres pre y perimenopáusicas.....60
Dra. Catalina Coto Chaves; Dr. Mauricio Jiménez Víquez; Dra. Stephanie Naranjo Alfaro

Eventos tromboembólicos y el embarazo: actualización en anticoagulación en mujeres embarazadas.....77
Dra. Ana Elena Camacho Solís; Dra. Ana Milena Méndez Zamora; Dra. Ana Camila Martín Zamora.

Estrés Oxidativo y Antioxidantes: Efectos en el Embarazo.....89
Dra. Sofía de los Ángeles Mora Agüero; Dra. Ana Sofía Zeledón Aguilera; Dra. Tatiana Vargas Rubio,

MEDICINA INTERNA

Enfermedad de Chagas: afección cardiaca.....101
Dr. Kevin Daniel Hines Chaves; Dra. Rebeca Zumbado Vásquez; Dra. Valeria Castro Corrales

La importancia de Pelagra en el diagnóstico diferencial.....111
Dr. Sebastián Rojas Chaves; Dra. María Fabiola Cárdenas Quirós

Insuficiencia cardiaca en el paciente VIH.....117
Dr. Marco Tulio Gómez Cerdas; Dra. Silvia Ramírez Hidalgo

PEDIATRÍA

Otitis media aguda: generalidades y resistencia antibiótica.....130
Dr. Fidel Mackenzie Visbal; Dr. Melvin Cortes Mejia; Dra. Stephannie Quesada Lozano

Instrucciones a los autores.....139