

ANTOLOGÍA

**BIOQUIMICA
CLINICA II**

LIC. QUÍMICO FARMACOBIOLOGO

Titular de la Materia
DRA. CONSUELO CHANG RUEDA

Enero-Diciembre 2016

INDICE

	Pág.
Introducción	i
Programa del curso	ii
Bibliografía	xi
Comparación de dos métodos diagnósticos de ictericia Neonatal	1
Efectividad de la fototerapia en la hiperbilirrubinemia neonatal	7
Compromiso hepático de las enfermedades autoinmunes sistémicas	12
Marcadores biológicos de necrosis miocárdica	24
Balance hídrico: un marcador pronóstico de la evolución clínica en pacientes críticamente enfermos	42
Alteraciones hidroelectrolíticas en paciente con traumatismo craneoencefálico grave: Secreción inadecuada de ADH, diabetes insípida y síndrome pierde sal cerebral	57
Acidosis Metabólica. Conceptos Actuales	61
Alcalosis metabólica	65
Hipocalcemia e hipoparatiroidismo post-tiroidectomía	71
Evaluación de un protocolo de reposición de calcio en la hipocalcemia postoperatoria tras tiroidectomía total	77
Derrame pleural: ruta diagnóstica inicial	81

Adecuación en diálisis peritoneal pediátrica. Del test de equilibrio peritoneal a las aquaporinas	91
Situación actual del estado nutricional del yodo en gestantes de la región de Murcia, España	98
Resistencia a la insulina y altura	120
Las hormonas sexuales y la conducta sexual masculina	126

INTRODUCCIÓN

La bioquímica clínica, es una ciencia que se ocupa del estudio de los aspectos bioquímicos de la vida humana en la salud y en la enfermedad, y de la aplicación de los métodos bioquímicos de laboratorio y para el diagnóstico, control del tratamiento, prevención e investigación de la enfermedad. En este curso, se estudiará principalmente al estudio de los aspectos bioquímicos y funcionales del hígado, las enzimas como reactivos, el estudio de los fluidos corporales, así como la importancia de las hormonas en la regulación de las funciones metabólicas del organismo, de esta manera, esta materia constituye una herramienta útil en el estudio de pruebas aún más especializadas.



Universidad Autónoma de Chiapas
Facultad de Ciencias Químicas
Campus IV



Asignatura	Bioquímica Clínica II	Créditos	9
Semestre	Sexto	Clave	QFDF63030933
Carrera	Químico Farmacobiólogo	Hrs./Teoría	3
Prerrequisitos	Bioquímica clínica I	Hrs./Práctica	3
		Hrs./Semana	6
		Hrs./Semestre	90
Elaborado por:	M.C. Consuelo Chang Rueda		Noviembre del 2001

UBICACIÓN DE LA MATERIA

La materia de Bioquímica Clínica II se encuentra insertada en el sexto semestre del plan de estudios de la carrera de Químico Farmacobiólogo de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de Chiapas. El plan de estudios consta de 9 semestres.

ESTRATEGIAS DIDACTICAS SUGERIDAS

Apuntes impresos, dinámica de grupo, Videos referentes al tema, Acetatos, Lectura comentada y Revisión de Artículos relacionados a los temas a estudiar mediante las antologías presentes para cada tema.

OBJETIVO GENERAL

Comprender y aplicar los conceptos de la química clínica del funcionamiento hepático, principales enzimas de interés diagnóstico, equilibrio hidroelectrolítico, equilibrio ácido-básico, los principales iones inorgánicos, líquidos orgánicos y hormonas; así como su metodología analítica en la investigación del proceso salud-enfermedad. Además realizar observaciones y mediciones analíticas relevantes al mantenimiento de la salud o la causal de la enfermedad de acuerdo al tema y dentro de las variaciones que aseguren el significado clínico. Y convertir las mediciones en información específica Relacionada al proceso salud-enfermedad para su correcta interpretación diagnóstica.

UNIDADES TEMÁTICAS

UNIDAD I.- HIGADO Y VIAS BILIARES

Objetivos Específicos:

- Describirá las diferentes funciones hepáticas, así como las pruebas de funcionamiento hepático para valorarla.
- Describirá la fisiología de degradación de los pigmentos biliares.
- Explicará la significancia de la reacción directa e indirecta de van den Berg.
- Detectará las condiciones que nos conducirán a una hiperbilirrubinemia conjugada y no conjugada, respectivamente.
- Mediante las pruebas de laboratorio y la aplicación de casos clínicos será capaz de interpretar la existencia de daño hepático.

1.1 Fisiología y funciones del hígado.

1.2 Funcionamiento hepático.

A.- Fisiología de los pigmentos biliares.

1.2.1 Formación de Bilirrubinas.

1.2.2 Transporte y conjugación de Bilirrubinas.

1.2.3 Excreción.

1.3 Ictericias

1.3.1 Formación excesiva de Bilirrubinas.

1.3.2 Defecto de Conjugación.

1.3.3 Defecto de excreción.

1.4 Pruebas de Laboratorio para el diagnóstico de Ictericias

Tiempo Estimado:

6 hrs.

UNIDAD II.- ENZIMAS CELULARES DEL SUERO

Objetivos Específicos:

- Reconocerá las principales enzimas séricas del plasma
- Identificará las principales aplicaciones clínicas de las enzimas organoespecíficas y no organoespecíficas.
- Conocerá los métodos de diagnóstico enzimático para el diagnóstico de enfermedades cardíacas, pancreáticas, hepáticas, etc.

2.1 Origen y significado.

2.2 Características.

2.3 Unidades de actividad enzimática

2.4 Clasificación y distribución.

2.4.1 Principales enzimas celulares de diagnóstico.

2.4.2 Destino de las enzimas celulares.

2.4.3 Enzimas séricas más importantes y su significado.

2.5 Metodología enzimática.

2.5.1 Técnicas calorimétricas.

2.5.2 Técnicas cinéticas.

Tiempo Estimado:

6 hrs.

UNIDAD III.- EQUILIBRIO HIDROELÉCTRICO

Objetivos Específicos:

- Conocerá la importancia del equilibrio hidroelectrolítico.
- Principales alteraciones relacionadas con el metabolismo de agua y electrolitos.

- Conocerá los métodos de diagnóstico para la detección de problemas relacionados con el equilibrio hidroelectrolítico.

3.1 Metabolismo de Agua y Electrolitos.

3.1.1 Distribución de agua en el organismo.

3.1.2 Balance de agua. a).- Ingestión.
b).- Requerimientos.
c).- Excreción.

3.2 Equilibrio de electrolitos.

3.2.1 Composición de electrolitos de los líquidos corporales.

3.2.2 Intercambio de agua y electrolitos entre los compartimentos. Bomba de Sodio.

3.2.2.1 Deshidratación.

3.2.2.2 Retención de agua.

3.2.2.3 Balance de electrolitos: cloruros, potasio, sodio.

3.2.2.4 Métodos de diagnóstico.

Tiempo Estimado:

6 hrs.

UNIDAD IV.- EQUILIBRIO ACIDO-BASICO

Objetivos Específicos:

- Identificará los principales sistemas amortiguadores de la sangre.
- Reconocerá las principales alteraciones del equilibrio Ácido-Básico.
- Aprenderá e Interpretará la metodología para el diagnóstico de las o Principales alteraciones del equilibrio Ácido-Básico.

4.1 Sistemas amortiguadores en el equilibrio ácido-básico Reserva alcalina.

4.2 Mecanismo de regulación.

4.2.1 Respiratorios.

4.2.2 Renales.

4.3 Alteraciones del equilibrio ácido-básico.

4.3.1 Acidosis.

4.3.2 Alcalosis.

4.4 Métodos de Análisis.

Tiempo Estimado:

6 hrs.

UNIDAD V.- IONES INORGANICOS: CALCIO, FOSFORO Y MAGNESIO

Objetivos Específicos:

- Conocerá el metabolismo del Calcio, Fósforo y Magnesio.
- Conocerá los principales trastornos relacionados con el metabolismo del calcio, fósforo y magnesio.
- Conocerá e interpretará los métodos de diagnóstico de los iones inorgánicos.

5.1 Calcio

5.1.1 Metabolismo.

5.1.2 Trastornos.

5.1.3 Medición.

5.2 Fósforo

5.2.1 Metabolismo.

5.2.2 Alteraciones.

5.2.3 Medición.

5.3 Magnesio

5.3.1 Metabolismo.

5.3.2 Alteraciones.

5.3.3 Medición.

Tiempo Estimado:

6 hrs.

UNIDAD VI.- LIQUIDOS ORGANICOS

Objetivos Específicos:

- Conocerá los Líquidos Orgánicos del Organismo así como sus principales funciones en el organismo.
- Aprenderá la adecuada toma de las muestras de los diferentes líquidos orgánicos.
- Conocerá la metodología para estudiar a los líquidos orgánicos así como la interpretación para la detección de patologías y/ enfermedades.

6.1 CEFALORRAQUIDEO

6.1.1 Formación y trayecto del L.C.R.

6.1.2 Funciones.

6.1.3 Composición.

6.1.4 Alteraciones en
diferentes
enfermedades.

6.1.5 Métodos de análisis.

6.2 DERRAME PLEURAL

6.2.1 Anatomía y Fisiología de la cavidad torácica.

6.2.2 Tipos de Derrames.

6.2.3 Metodología para el análisis del Derrame Pleural.

6.2.4 Alteraciones que orientan a la diferenciación de los tipos de Derrames.

6.3 DIALISIS PERITONEAL Y LIQUIDO DE ASCITIS

- 6.3.1 Anatomía y Fisiología de la cavidad peritoneal.
- 6.3.2 Características diferenciales del líquido de Ascitis y el de Diálisis peritoneal.
- 6.3.3 Metodología para el análisis del líquido de Diálisis peritoneal.
- 6.3.4 Metodología para el análisis del líquido de Ascitis.
- 6.3.5 Alteraciones que orientan al diagnóstico de la peritonitis y la diferenciación del origen del líquido de Ascitis.

Tiempo Estimado:

6 hrs.

UNIDAD VII.- HORMONAS

Objetivos Específicos:

- Conocerá y definirá la función de las Hormonas, su naturaleza química, regulación hormonal de las principales hormonas del organismo.
- Enlistará las principales hormonas hipotalámicas y describirá sus principales funciones.
- Conocerá los diferentes métodos de diagnóstico de las hormonas.
- Interpretará las hormonas que intervienen para el buen funcionamiento de la Tiroides, Páncreas, Reproducción y metabolismo en general.

7.1- ORGANIZACION Y REGULACION.

- 7.1.1 Definición.
- 7.1.2 Clasificación.
- 7.1.3 Liberación: transporte y receptores.
- 7.1.4 Inactivación y secreción.

7.2 GLANDULA TIROIDES

- 7.2.1 Metabolismo del Yodo.
- 7.2.2 Tiroglobulinas: almacenamiento y liberación.
- 7.2.3 Transporte de hormonas tiroideas y su metabolismo.
- 7.2.4 Funciones.
- 7.2.5 Métodos de análisis de función tiroidea.
- 7.3.1 PANCREAS
- 7.3.2 Insulina: Síntesis y secreción, degradación y mecanismo de acción.
- 7.3.3 Glucagón.

7.4 ADENOHIPOFISIS.

7.4.1 Hormona del crecimiento: funciones.

7.4.2 Trofinas adenohipofisarias.

7.4.2.1 Hormona tirotrófica.

7.4.2.2 Gonadotropinas: FSH, hormona luteinizante y

prolactina

Tiempo Estimado:

6 hrs.

UNIDAD VIII.- CAPSULAS SUPRARRENALES

Objetivos Específicos:

- Conocerá los diferentes métodos de diagnóstico de las hormonas.
- Interpretará las hormonas que intervienen para el buen funcionamiento de la Tiroides, Páncreas, Reproducción y metabolismo en general.

8.1 Medula suprarrenal: Catecolaminas.

8.2 Corteza suprarrenal: Corticoides.

8.3 Glandulas sexuales.

8.3.1 Hormonas sexuales masculinas: andrógenos.

8.3.2 Hormonas sexuales femeninas: estrógenos.

8.3.3 Medición de hormonas sexuales.

8.3.3.1 Pruebas de esterilidad.

8.3.3.2 Gonadotropinas coriónicas.

Tiempo Estimado:

6 hrs.

BIBLIOGRAFÍA

- Barquero-Melchor, H., Delgado-Rodríguez, M., & Juantá-Castro, J. (2015). Hipocalcemia e hipoparatiroidismo post-tiroidectomía. *Acta Médica Costarricense*, 57(4), 184–189.
- Betancur, J. F., Jiménez, D. F., Bonilla-Abadía, F., & Tobón, G. J. (2015). Compromiso hepático de las enfermedades autoinmunes sistémicas. *Revista Colombiana de Reumatología*, 22(1), 47–58.
- Bolte, L., & Cano, F. (2015). Adecuación en diálisis peritoneal pediátrica. Del test de equilibrio peritoneal a las aquaporinas. *Revista Chilena de Pediatría*, 86(6), 386–392.
- Condori-Calle, R., & Bustamante G. (2013). Alcalosis metabólica. *Revista de Actualización Clínica*, 40, 2108–2113.
- Durán, M., García, J. A., & Sánchez, A. (2015). Efectividad de la fototerapia en la hiperbilirrubinemia neonatal. *Enfermería Universitaria*, 12(1), 41–45.
- Fe Candela, M., Flores, B., Soria, V., Albarracín, A., Miguel, J., Martín, J. G., ... Luis Aguayo, J. (2004). Evaluación de un protocolo de reposición de calcio en la hipocalcemia postoperatoria tras tiroidectomía total. *Cirugía Española*, 75(4), 200–203.
- Ferreira, J. (2015). Acidosis Metabólica. Conceptos Actuales. *Revista Pediátrica Elizalde*, 6(2), 16–19.
- González, A. C., Uría, R. M. A., Morán, R. A., & López, I. B. (2012). Comparación De Dos Métodos Diagnósticos De Ictericia Neonatal. *Revista Cubana de Pediatría*, 84(1), 67–72.
- González Pérez, N., Zapata Centeno, I., Gaona López, R., Aguayo Muñoz, A., Camacho Noguez, A., & López Carrillo, L. (2015). Balance hídrico: un marcador pronóstico de la evolución clínica en pacientes críticamente enfermos. Reporte preliminar. *Revista de La Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva*, 29(2), 70–84.
- Herrera-García, L., & Sánchez-Pérez, R. (2015). Derrame pleural: ruta diagnóstica inicial. *Med Int Méx*, 2015(31), 181–190.

- Miaja, M. F., Zubillaga, D. M., Fernández, L. M. R., & Blázquez, C. I. (2015). Alteraciones hidroelectrolíticas en paciente con traumatismo craneoencefálico grave: Secreción inadecuada de ADH, diabetes insípida y síndrome pierde sal cerebral. *Boletín Pedriático*, 55(231), 36–39.
- Pérez-Ruescas, C., Sarabia-Meseguer, M., & Tovar-Zapata, A. (2015). Situación actual del estado nutricional del yodo en gestantes de la región de Murcia, España. *Acta Bioquím Clín Latinoam*, 49(2), 235–56.
- Santaló, M., Guindo, J., & Llanos, O. (2016). Marcadores biológicos de necrosis miocárdica. *Rev Esp Cardiol*, 56(7), 703–720.
- Sayán, O. C. (2015). Resistencia a la insulina y altura. *An Fac Med*, 76(6), 181–186.
- Oropeza-Blando, MV & Morali de la Brena, G (2015). Las hormonas y la conducta sexual masculina. *Ciencia*, 2015(4), 30–37.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

González, A. C., Uría, R. M. A., Morán, R. A., & López, I. B. (2012).
Comparación De Dos Métodos Diagnósticos De Ictericia Neonatal.
Revista Cubana de Pediatría, 84(1), 67-72.

Comparación de dos métodos diagnósticos de ictericia neonatal

Comparison of two diagnostic methods of neonatal jaundice

MSc. Dra. Ana Campo González, MSc. Dra. Rosa María Alonso Uría, MSc. Dr. Rafael Amador Morán, MSc. Dra. Irka Ballesté López

Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Miguel Enríquez". La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: la ictericia neonatal es uno de los síndromes más frecuentes de la neonatología. El tratamiento al recién nacido icterico ha tenido históricamente diferentes guías para sus decisiones.

Objetivo: establecer una comparación entre los métodos diagnósticos de la escala visual y la dosificación en sangre de la bilirrubina total en los recién nacidos.

Métodos: se realizó una investigación observacional, descriptiva, transversal, en el Hospital Ginecoobstétrico Docente de Guanabacoa de enero a julio de 2008. La muestra estuvo constituida por 86 recién nacidos.

Resultados: el mayor número de recién nacidos fueron a término y normopesos. Existió predominio de la zona IV de la escala visual de Kramer. El mayor número de casos tuvo valores de bilirrubina sérica entre 10-12 mg/dL.

Conclusiones: existió relación entre ambos métodos de evaluación de la ictericia neonatal.

Palabras clave: ictericia neonatal, estimación visual de Kramer, valores séricos.

ABSTRACT

Introduction: the neonatal jaundice is one of the more frequent syndromes of the neonatology. Treatment to icteric newborn has had historically different guidelines for its decisions.

Objective: to establish a comparison among the diagnostic methods of the visual scale and the dosing in blood of the total bilirubin in newborns.

Methods: a cross-sectional, descriptive and observational research was conducted in the Gynecology Obstetrics Teaching Hospital of Guanabacoa municipality from January to July, 2008. Sample included 86 newborns.

Results: the great number of newborns was the term ones and those with a normal weight. There was predominance of the IV zone of the Kramer's visual scale. The great figure of cases had values of serum bilirubin between 10-12 mg/dL.

Conclusions: there was a relation between both methods of assessment of the neonatal jaundice.

Key words: neonatal jaundice, Kramer visual estimation, serum values.

INTRODUCCIÓN

La ictericia neonatal es el síndrome más frecuente de la neonatología. Su incidencia tiene íntima relación con la edad gestacional, enfermedades asociadas, tipo de alimentación, raza y áreas geográficas. Se calcula que el 60 o 70 % de los recién nacidos la presentan.¹⁻³

La ictericia en el recién nacido, la mayor parte de las veces es un hecho fisiológico, causada por una hiperbilirrubinemia de predominio indirecto secundario a inmadurez hepática e hiperproducción de bilirrubina, a lo cual se le suma una menor vida media del glóbulo rojo, la poliglobulia, la extravasación sanguínea y la ictericia por lactancia materna. Se hace visible cuando la bilirrubina es superior a 5 mg/dL, tiene una aparición progresiva céfalocaudal, y existe una relación entre el segmento afectado y el nivel de bilirrubina.^{4,5}

Es necesario anotar que se desconocen en forma exacta los niveles de bilirrubina tóxicos para el sistema nervioso central. Siempre se habían aceptado valores de 20 mg/dL o más para recién nacidos a término y sanos, pero revisiones recientes han sugerido que 25 mg/dL y más serían los dañinos en este grupo de pacientes. Estos valores pueden ser sustancialmente inferiores en recién nacidos prematuros y/o enfermos.^{4,5}

Los bilirrubinómetros transcutáneos actuales aportan datos obtenidos en forma no invasiva, y han probado ser muy útiles como instrumentos de monitoreo; los datos actuales sugieren que sus valores corresponden a alrededor de 2 a 3 mg/dL inferiores a los de bilirrubina sérica, especialmente en niveles inferiores a 15 mg/dL. *Kramer* elaboró una escala visual para la determinación de las cifras de bilirrubina según la localización cutánea.⁶⁻⁸

El seguimiento de la ictericia en un tema que debe ser encarado y coordinado entre el neonatólogo, el pediatra, el médico de la familia y su madre. Es esta la motivación para la realización de este estudio, en el cual se correlacionan los valores de bilirrubina sérica, con los obtenidos según la escala visual de *Kramer* elaborada por las doctoras *Reina Valdés* y *Dulce M. Reyes Izquierdo*.⁹

MÉTODOS

Se realizó una investigación observacional, descriptiva, transversal, en el Hospital Ginecoobstétrico Docente de Guanabacoa, de enero a julio de 2008, con el objetivo de establecer una comparación entre los métodos diagnósticos de la escala visual de *Kramer* elaborada por las doctoras *Reina Valdés* y *Dulce M. Reyes Izquierdo*, con la dosificación en sangre de la bilirrubina total en los recién nacidos (cuadro).

Cuadro. Comparación entre los métodos diagnósticos de la escala visual de *Kramer* y la dosificación en sangre de la bilirrubina total en los recién nacidos

Escala visual de Kramer	Cifras de bilirrubina (mg/dL)
Cabeza y cuello	5-6
Brazo, antebrazo, manos, tórax y abdomen superior	7-9
Abdomen inferior y muslos	10-11
Piernas	12-13
Plantas de los pies	≥14

La muestra estuvo constituida por 86 recién nacidos, a los cuales se les realizó la escala visual y la dosificación de bilirrubina sérica. Los resultados se vaciaron en una base de datos diseñada para el estudio. Se estudiaron las variables siguientes: edad gestacional, peso al nacer, escala visual y valores séricos de bilirrubina.

Posteriormente, obtenidos todos los datos, se aplicó un paquete estadístico, y se llegó a resultados y conclusiones a través de tablas según las variables cuantitativas estudiadas. El estudio se basó en los principios de la bioética, y se les explicó a los padres sobre las posibles causas de la ictericia y su comportamiento.

RESULTADOS

Durante el período de enero a julio de 2008 en el Hospital Ginecoobstétrico Docente de Guanabacoa hubo un total de 518 recién nacidos, de ellos desarrollaron ictericia 86, lo que representó el 16,6 %. Al estudiar la ictericia neonatal según edad gestacional predominaron los recién nacidos a término, con un total de 69 neonatos, para un 80,2 %, seguido de los pretérmino con 15,1 % (tabla 1).

Tabla 1. Distribución de la ictericia neonatal según edad gestacional

Edad gestacional (en semanas)	No.	%
< 37	13	15,1
37-41	69	80,2
≥ 42	4	4,7
Total	86	100

Con relación a la distribución según el peso corporal, se encontró un predominio de los normopeso (2 500-3 999 g), con un total de 75 recién nacidos para un 87,2 %, y posteriormente los pretérmino con un 10,5 % (tabla 2).

Tabla 2. Distribución de la ictericia neonatal según peso corporal

Peso corporal (en g)	No.	%
< 2 500	9	10,5
2 500-3 999	75	87,2
≥ 4 000	2	2,3
Total	86	100

La tabla 3 nos muestra la escala visual, en la que existió un predominio de la zona 4 seguido de la zona 3, con 33,7 % y 24,4 % respectivamente. En relación con los valores séricos de la bilirrubina, predominaron los valores de 10-12 mg/dL para un 45,3 % (tabla 4).

Tabla 3. Distribución de la ictericia neonatal según escala visual

Escala visual	No.	%
Zona 1	6	7
Zona 2	11	12,8
Zona 3	21	24,4
Zona 4	29	33,7
Zona 5	19	22,1
Total	86	100

Tabla 4. Distribución de la ictericia neonatal según valores séricos

Valores séricos (mg/dL)	No.	%
0-6	4	4,7
6-9	23	26,7
10-12	39	45,3
13-14	20	23,3
Total	86	100

DISCUSIÓN

La hiperbilirrubinemia es una de las condiciones patológicas más frecuentes en el recién nacido y una de las principales causas de ingreso hospitalario durante la primera semana de vida. La progresión cefalocaudal de la ictericia y la presión digital con el estimado visual, orientan la conducta a seguir.¹⁰

Algunos elementos que deben ser tenidos en cuenta durante el proceso de evaluación del paciente con ictericia neonatal incluyen la aparición de la pigmentación, relacionada esta con factores como la incompatibilidad de grupo sanguíneo y/o de Rh entre la madre y el recién nacido, prematuridad, lactancia materna exclusiva asociada, traumatismo durante el parto y otros.^{10,11}

Según la literatura revisada es recomendable realizar controles séricos en todo recién nacido con ictericia según la hora de aparición, la edad del niño en horas, así como la evolución de la bilirrubina, según los protocolos de los diferentes servicios. Todos los niveles de bilirrubina deben ser interpretados de acuerdo con la edad en horas del niño.¹¹

Se ha considerado que existen pruebas en el estudio inicial de un recién nacido icterico, así como el hemograma completo, con niveles de hemoglobina, hematocrito, conteo de reticulocitos, hemoclasificación de la madre y el recién nacido, prueba de Coombs directo y indirecto, y niveles de bilirrubina. Existen estudios que sugieren que el hemograma completo no es necesario, ya que aumenta los costos y no aporta mayor información.

Al analizar la estimación visual existió un predominio de las zonas 3 y 4 respectivamente. La mayoría de los recién nacidos aparentan estar ictericos cuando los niveles de bilirrubina alcanzan cifras mayores de 5 mg/dL. Otros investigadores como *Riskin* y *Tamir*¹² obtuvieron que la estimación clínica visual del nivel de bilirrubina resultó poco fiable como método para descartar hiperbilirrubinemia neonatal significativa antes del alta hospitalaria.

Otros autores encontraron claras discrepancias, tanto en exceso como en defecto, entre la apreciación clínica de los posibles niveles de bilirrubina, y la determinación de la bilirrubina sérica sin encontrar asociación.^{13,14} Aunque en nuestro estudio encontramos ligero grado de similitud entre la estimación visual y los valores séricos de la bilirrubina, se debe mantener conducta expectante. La estimación visual de la ictericia debe ser considerada como una primera aproximación a los niveles de bilirrubina, pero no debiera dársele categoría de definitiva ante la determinación de los niveles séricos.

Puede concluirse que existió predominio de la zona IV de la escala visual de Kramer, el mayor número de casos tuvo valores de bilirrubina sérica entre 10-12 mg/dL, y existió relación entre ambos métodos de evaluación de la ictericia neonatal, por lo que este método puede ser utilizado, básicamente, cuando no se dispone de los medios diagnósticos como método clínico, y así se disminuyen los costos hospitalarios y los riesgos para el paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Martínez Jorge C. El real problema del recién nacido icterico: Nuevas guías de la Academia Estadounidense de Pediatría. Arch argent pediatr [serie en internet]. 2005 Dic [citado 18 de enero de 2012];103(6). Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-00752005000600010&lng=es
2. Campo González A, Alonso Uría RM, Amador Morán R, Ballesté López I, Díaz Aguilar R, Remy Pérez M. Hiperbilirrubinemia neonatal agravada. Rev Cubana Pediatr [serie en internet]. 2010 Sep [citado 18 de enero de 2012];82(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312010000300002&lng=es

3. Maisels MJ, McDonagh AF. Phototherapy for Neonatal Jaundice. *New England Journal of Medicine*. 2008; 358(9): 920-8.
4. American Academy of Pediatrics. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics*. 2004; 114(1): 297-316.
5. Fundación Carlos Gianantonio. Manejo del recién nacido con hiperbilirrubinemia. *PRONEO*. 2001; (4): 141-93.
6. Guidelines for detection, management and prevention of hyperbilirubinemia in term and late preterm newborn infants (35 or more weeks' gestation). Fetus and Newborn Committee, Canadian Paediatric Society (CPS). *Paediatr Child Health*. 2007; 12: 1B-12B.
7. Moyer VA, Ahn C, Sneed S. Accuracy of Clinical Judgment in Neonatal Jaundice. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000; 154: 391-4.
8. Keren R, Bhutani VK, Luan X, Nihtianova S, Cnaan A, Schwartz JS. Identifying newborns at risk of significant hyperbilirubinaemia: a comparison of two recommended approaches. *Arch Dis Child*. 2005; 90: 415-21.
9. Valdés Armenteros R, Reyes Izquierdo DM. Examen clínico al recién nacido. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2003. p. 32.
10. Colleti J, Kothori S, Jackson D, Kilgore K, Barringer K. An emergency medicine approach to neonatal hyperbilirubinemia. *Emerg Med Clin N Am*. Nov 2007; 25(4): 1117-35.
11. Watchko J. Hyperbilirubinemia and bilirubin toxicity in the late preterm infant. *Clin Perinatol*. 2006; 33: 839-52.
12. Riskin A, Tamir A, Kugelman A, Hemo M, Bader D. Is visual assessment of jaundice reliable as a screening tool to detect significant neonatal hyperbilirubinemia? *J Pediatr*. 2008; 152: 782-7.
13. Fernández Rodríguez M, Martín Muñoz P. La valoración clínica de la ictericia no es un buen método para el cribado de hiperbilirrubinemia neonatal. Evidencias en pediatría [serie en internet]. 2008 [citado 16 de enero 2012]; 4(4). Disponible en: <http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=2769385>
14. Botta A, Martins A, Raiden S, Raitano P, Valera M. Ictericia neonatal: análisis comparativo de dos métodos diagnósticos. *Revista Pediátrica Elizalde*. Diciembre 2010; 1(2): 72-172.

Recibido: 4 de diciembre de 2011.

Aprobado: 12 de diciembre de 2011.

Ana Campo González. Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Miguel Enríquez". Ramón Pinto No. 202, entre Ensenada y Villa Nueva, municipio 10 de Octubre. La Habana, Cuba.
Correo electrónico: ana.campo@infomed.sld.cu



ARTÍCULO DE REVISIÓN

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

Durán, M., García, J. A., & Sánchez, A. (2015). Efectividad de la fototerapia en la hiperbilirrubinemia neonatal. *Enfermería Universitaria*, 12(1), 41–45.

Efectividad de la fototerapia en la hiperbilirrubinemia neonatal

M. Durán^{a,*}, J.A. García^b y A. Sánchez^c

^a Hospital General de Zona núm. 32, Instituto Mexicano del Seguro Social, México D.F., México

^b Especialidad en Enfermería del Neonato, Universidad Nacional Autónoma de México, Escuela Nacional de Enfermería y Obstetricia, Sede Instituto Nacional de Pediatría, México D.F., México

^c Universidad Autónoma del Estado de México, Centro Universitario UAEM Valle de Chalco, Estado de México, México

PALABRAS CLAVE

Hiperbilirrubinemia
Neonatal;
Ictericia Neonatal;
Neonato;
Fototerapia;
México

Resumen

Introducción: La ictericia neonatal es la pigmentación amarilla de la piel causada por aumento de bilirrubina en sangre. Los tratamientos más utilizados para la hiperbilirrubinemia han sido la fototerapia y, la fototerapia más fenobarbital.

Objetivo: Identificar las mejores evidencias para mejorar el uso y la efectividad de la fototerapia en el tratamiento de la hiperbilirrubinemia neonatal.

Métodos: Se realizó una búsqueda de artículos publicados de 2007 a 2014 con las siguientes palabras clave, hiperbilirrubinemia neonatal, fototerapia de halógenos, fototerapia LEDS, en la Biblioteca Cochrane, en las Bases de datos REDALyC, Scielo, Medline, CINAHL y CUIDEN. Se identificaron 28 artículos relacionados con la efectividad de la fototerapia. Se realizó un análisis de los artículos encontrados.

Resultados: La fototerapia con luz de LED tiene mayor eficacia en el control de bilirrubina sobre la fototerapia de halógeno y fibra óptica (diferencia de medias -0.43 , IC 95%: -1.91 a 1.05 h). Las sábanas blancas alrededor de la cuna de calor radiante aumentan la eficacia de la fototerapia; respecto a la protección de los genitales, la literatura menciona que si los niveles de bilirrubina están muy altos se deberá quitar el pañal, solo cuando se utiliza la fototerapia de LEDS. Con cualquiera de los dispositivos de fototerapia se deberá utilizar protección ocular; se precisa que los cubre bocas o ese tipo de material no es útil para la aplicación de esta.

Conclusiones: La fototerapia de mayor efectividad es de LEDS, las sábanas blancas aumentan la efectividad de la fototerapia, se puede quitar el pañal del neonato cuando la bilirrubina haya incrementado.

Derechos Reservados © 2015 Universidad Nacional Autónoma de México, Escuela Nacional de Enfermería y Obstetricia. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons CC BY-NC-ND 4.0

* Autor para correspondencia: Correo electrónico: marydurn@yahoo.com.mx (M. Durán).

KEYWORDS

Hyperbilirubinemia
Neonatal;
Jaundice neonatal;
Infant;
Phototherapy;
Newborn;
Mexico

Effectiveness of phototherapy in neonatal hyperbilirubinemia**Abstract**

Introduction: newborn jaundice is the yellowish skin pigmentation caused by an increase in the blood bilirubin level. The most utilized treatments have been phototherapy and phototherapy plus phenobarbital.

Objective: to identify the best evidence on the effective use of phototherapy as a treatment for newborn hyperbilirubinemia.

Methods: a search was conducted on articles published from 2007 to 2014 using the keywords: hyperbilirubinemia, newborn, halogen phototherapy, and leds phototherapy, and included in the Cochrane Library, in REDALyC, Scielo, Medline, CINAHL, and CUIDEN databases. Twenty eight articles related to the effectiveness of phototherapy were identified and analyzed.

Results: compared to halogen and optical fiber phototherapy, the leds light phototherapy is more efficient for the control of bilirubin (average difference -0.43, CI 95%: -1.91, at 1.05 hrs.). White sheets around the radiant heat cradle increase the effectiveness of phototherapy. With regard to protection of the genitals, the literature mentions that if the bilirubin levels are very high, the diaper must be removed but only while using leds phototherapy. Eye protection must be used with any phototherapy device. It is also mentioned that face masks or similar-material covers are not protective enough while giving these treatments.

Conclusions: the leds phototherapy is the most effective treatment. White sheets augment the effectiveness of the phototherapy. The newborn diaper can be removed when the bilirubin level increases.

All Rights Reserved © 2015 Universidad Nacional Autónoma de México, Escuela Nacional de Enfermería y Obstetricia. This is an open access item distributed under the Creative Commons CC License BY-NC-ND 4.0

PALAVRAS-CHAVE

Hiperbilirrubinemia
neonatal;
Ictericia Neonatal;
Recém nascido;
Fototerapia;
México

Efetividade da fototerapia na hiperbilirrubinemia neonatal**Resumo**

Introdução: A icterícia neonatal, pigmentação amarela da pele, é causada pelo aumento de bilirrubina no sangue. Os tratamentos mais utilizados para a hiperbilirrubinemia têm sido a fototerapia e a fototerapia com fenobarbital.

Objetivo: Identificar as melhores evidências para melhorar o uso e a efetividade da fototerapia no tratamento da hiperbilirrubinemia neonatal.

Métodos: Realizou-se uma busca de artigos publicados entre 2007 e 2014 com as seguintes palavras-chave: hiperbilirrubinemia em neonatos, fototerapia de halógeno e fototerapia de leds, na biblioteca Cochrane, nas bases de dados REDALyC, Scielo, Medline, CINAHL e CUIDEN. Identificaram-se 28 artigos relacionados com a efetividade da fototerapia. Realizou-se uma análise dos artigos encontrados.

Resultados: A fototerapia com luz de led tem maior eficácia no controle de bilirrubina sobre a fototerapia de halógeno e a fibra óptica (diferença de medias -0,43, IC 95%: -1,91 a 1,05 horas). Os lençóis brancos em volta do berço de calor radiante aumentam a eficácia da fototerapia. Conforme a literatura recomenda para a proteção dos genitais, deve-se tirar a fralda se os níveis de bilirrubina estiverem muito altos, e só quando utilizar a fototerapia de leds. Como em todos os dispositivos de fototerapia deve utilizar-se proteção ocular, as máscaras faciais ou tipos destes materiais não são úteis para a sua aplicação.

Conclusões: a fototerapia de maior efetividade é a de leds; os lençóis brancos aumentam a efetividade da fototerapia; pode-se tirar a fralda do neonato quando a bilirrubina seja incrementada.

Direitos Reservados © 2015 Universidad Nacional Autónoma de México, Escuela Nacional de Enfermería y Obstetricia. Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob a licença de Creative Commons CC License BY-NC-ND 4.0

Introducción

La ictericia neonatal ha sido observada por prestadores de servicios a través del tiempo ya que es un proceso fisiológico y patológico que se presenta cada vez más en los recién nacidos. Aproximadamente entre el 50 a 70% de los recién nacidos cursan con ictericia fisiológica durante los primeros días de vida. Estos niños tienen bilirrubina plasmática alta a la cual se le denomina hiperbilirrubinemia¹.

La ictericia neonatal es frecuente a nivel mundial, y su frecuencia varía ampliamente entre la población de diversas instituciones debido a diferencias raciales, prácticas de amamantamiento, condiciones hemolíticas, condiciones genéticas. Los factores de riesgo en la hiperbilirrubinemia neonatal son la lactancia materna, la prematuridad, la incompatibilidad sanguínea (ABO o Rh), la infección, el cefalohematoma, la asfixia, el déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, y las variantes genéticas que afectan a la actividad glucuroniltransferasa. En este mismo sentido se ha encontrado que la bilirrubinemia se eleva en las primeras semanas de vida, poniendo en peligro la vida del recién nacido²⁻⁵.

La hiperbilirrubinemia se caracteriza por una concentración sérica de bilirrubina mayor de 1.5 mg; de acuerdo con la causa de este aumento se determinan los tratamientos; la fototerapia es uno de los medios más utilizados para tratar la ictericia del recién nacido. La fototerapia consiste en la exposición del neonato a la fuente de luz fluorescente. Desde su descubrimiento, varios modelos fueron propuestos para controlar la acción de la luz que incide sobre la piel. Se acepta que la luz absorbida degrada la bilirrubina impregnada en la piel, transformándola en derivados hidrosolubles que serán eliminados del organismo sin necesidad previa de conjugación hepática¹.

La eficacia del tratamiento por medio de la fototerapia depende de: la intensidad de la luz emitida por los aparatos, tener un espectro de emisión próximo al de la absorción de la bilirrubina, la edad posnatal del recién nacido, edad de gestación, su peso al nacer, la causa de la ictericia y del valor de la bilirrubina al inicio del tratamiento¹.

El objetivo de esta revisión fue identificar recomendaciones vinculadas con la efectividad de la fototerapia.

Métodos

Se realizó una búsqueda de artículos publicados entre 2007 y 2014 a partir de las palabras clave de hiperbilirrubinemia neonatal, Fototerapia de halógeno, fototerapia de LEDs; la búsqueda se realizó en la Biblioteca Cochrane y en las bases de datos REDALyC, Scielo, Medline, CUIDEN y CINAHL; se identificaron 28 artículos, de estos se seleccionaron aquellos relacionados con la efectividad de la fototerapia y se excluyeron los enfocados en el tratamiento con medicamentos, con base en esto la muestra quedó constituida por 20 artículos.

Resultados

En la muestra seleccionada se encontraron, conforme al grado de evidencia: cinco meta-análisis⁶⁻¹⁰ (4 en español e inglés y uno, sólo en inglés), tres ensayos clínicos aleatorizados¹¹⁻¹³ (dos en español, uno en inglés), un estudio de cohorte³ (en

inglés), estudios de casos y controles dos^{4,14} (uno en español y otro en inglés), tres estudios de revisión^{1,2,15} (español), tres estudios transversales^{5,16,17} (español), una revisión de casos¹⁸ (español), un estudio de caso¹⁹ (español), un proceso de atención de enfermería²⁰ (español). En total 20 artículos.

Estos artículos fueron realizados en diferentes países entre los que se encuentran: México, Estados Unidos, Brasil, Venezuela, Argentina, Cuba y España.

Las recomendaciones identificadas pueden agruparse según el ámbito principal que abordan; un primer grupo corresponde a las asociadas con el equipo y con su efectividad según tipo; un segundo grupo se enfoca a la protección y vigilancia del neonato. A continuación se desglosan conforme a esta división y se enuncian los fundamentos de cada recomendación, además con base en estas últimas se ha realizado un algoritmo que las engloba para que la fototerapia sea de mayor efectividad beneficiando directamente al neonato y a su familia (fig. 1).

I. Preparación de material y equipo

- **Recomendación:** Revisión de lámparas de fototerapia
Fundamentación: Es fundamental revisar periódicamente las lámparas y comprobar que no hayan sido utilizadas más horas de las recomendadas. Cuando las unidades de fototerapia llevan mucho tiempo en uso disminuye sustancialmente la intensidad de luz que pueden proporcionar³.
- **Recomendación:** Colocar tela blanca a los costados de la cuna.
Fundamentación: La colocación de papel de aluminio o tela blanca a los costados del neonato a fin de reflejar la luz también aumenta la eficacia de la fototerapia^{1,11,12}.

II. Efectividad Fototerapia según tipo

- **Recomendación:** Fototerapia con LED
Fundamentación: Efectividad de la fototerapia con LED con la fototerapia convencional (sin LED). Se observó que

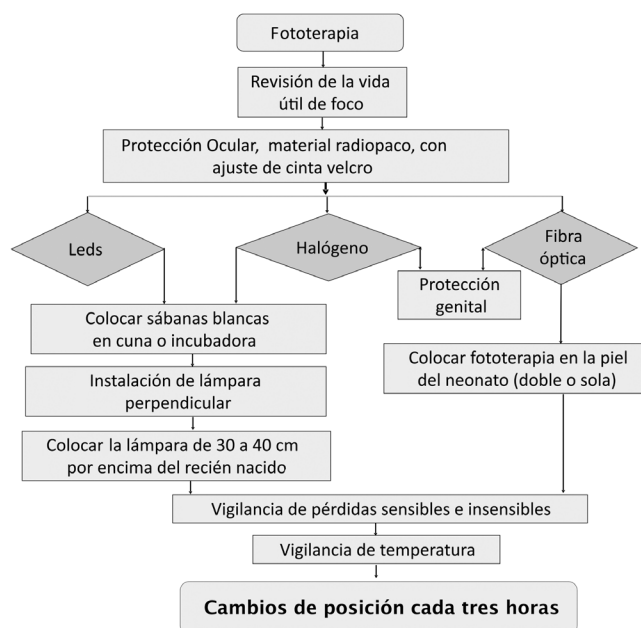


Figura 1 Algoritmo para aplicación de fototerapia.

la fototerapia con LED es efectiva para reducir los niveles de bilirrubina sérica total en tasas similares a la fototerapia con fuentes de luz convencionales^{11,13,19}.

- **Recomendación:** Fototerapia de halógeno
Fundamentación: Para la fototerapia con luz halógena, se recomienda una distancia de 40 a 50 cm^{1,19}. Al colocarse 40 o 50 cm por encima del recién nacido, las unidades de fototerapia con luz diurna convencional o estándar deberían proporcionar una irradiación espectral (medida en el nivel del neonato) de 8 a 10 μW por centímetro cuadrado por nanómetro en la banda de 430 a 490 nm^{14,19}.
- **Recomendación:** Fototerapia de luz azul a 10 o 15 cm del neonato
Fundamentación: La luz azul es más eficaz para la fototerapia, pero como la capacidad de transmisión de la piel aumenta con una mayor longitud de onda, las mejores ondas son probablemente las que se encuentran entre 460 y 490 nm. Los neonatos a término y casi a término deben tratarse en una cuna, y no en una incubadora, para permitir que la fuente de luz quede a 10-15 cm del neonato (excepto cuando se usan luces halógenas), a fin de aumentar la irradiación y la eficacia¹⁹.

III. Protección y Vigilancia del Neonato

- **Recomendación:** Protección ocular
Fundamentación: Durante el procedimiento que puede durar horas y días el neonato deberá utilizar protección ocular para prevenir daños progresivos de retina causados por los rayos luminosos⁴. Como la luz puede resultar tóxica para la retina inmadura, siempre deben protegerse los ojos del neonato con parches oscuros.
Entre tanto, una de las complicaciones del método es la degeneración de la retina por la exposición a la luz. Por esa razón, es imprescindible el uso de una protección perfecta para los ojos¹.
El tampón puede ser producido con cualquier material resistente opaco, estéril o esterilizado (tela de algodón, película flexible de plástico, fibra celulósica prensada, o con una conjugación de esos materiales), con un diseño anatómico que permita su posicionamiento superficial sobre las órbitas oculares; por medio de un recorte en su porción mediana, se adapta a la proyección de la nariz (similar a un par de anteojos)^{1,14,19}.
- **Recomendación:** Protección genital
Fundamentación: Los pacientes tratados con fototerapia pueden tener ya una disminución de la calidad de vida a causa de su trastorno dermatológico primario. El desarrollo de carcinoma de células escamosas de los genitales puede ciertamente afectar aún más la calidad de vida. La composición de poliéster proporciona una mejor protección UV, factores tales como la baja porosidad y mayor masa son intrínsecos a la disminución de la cantidad de penetración de los rayos UV de cualquier tipo de tejido. De los objetos de uso común, las mascarillas quirúrgicas no ofrecen protección suficiente a la zona genital^{11,19}.
- **Recomendación:** Uso de pañal en la fototerapia de Led
Fundamentación: Si bien se ha demostrado en estudios controlados que mientras mayor es la superficie del área expuesta mayor es la reducción en el nivel de bilirrubina sérica total. Generalmente no hay necesidad de quitarle los pañales al recién nacido. Sin embargo, si el nivel de

bilirrubina sérica total sigue incrementándose a pesar del tratamiento, se debe quitar el pañal hasta que se observe una reducción clínicamente significativa^{11,19}.

- **Recomendación para Fototerapia en incubadora**
Fundamentación: Si el recién nacido se encuentra en una incubadora, los rayos de luz deben ser perpendiculares a la superficie de la incubadora, a fin de minimizar la pérdida de eficacia debido al reflejo^{14,19}.
Disminuir 1.0-1.5 °C, debido a que la fototerapia convencional genera calor, por lo que se vigilará la temperatura cada dos horas^{14,19}.
- **Recomendación:** Vigilancia de pérdidas insensibles
Fundamentación: La fototerapia convencional puede producir un cambio agudo en el entorno térmico del neonato, lo cual puede generar un aumento en el flujo de sangre periférica y una pérdida de agua no sensible^{4,19}.
- **Recomendación:** Vigilancia de pérdidas sensibles
Fundamentación: La fototerapia puede causar evacuaciones diarreas y aumento de pérdidas insensibles de agua, lo que aumenta el riesgo de deshidratación. La hidratación adecuada aumenta la peristalsis y la excreción de bilirrubinas^{14,19}.
- **Recomendación:** Vigilar cambios en la piel y temperatura
Fundamentación: Efectos secundarios como hipotermia (temperatura corporal < 36.5 °C quemaduras, diarrea), hipertermia (temperatura corporal > 37.5 °C), erupción cutánea deshidratación^{4,19}.

Discusión

Maisels y McDonagh¹⁹ mencionan que la fototerapia de fibra óptica fue tan efectiva como la fototerapia convencional en los niños pretérmino, esto difiere de Kumar, Chawla, Deorari⁶ ya que en su meta análisis menciona que la fototerapia con fuente de luz LED es de mayor efectividad para reducir los niveles de bilirrubina sérica total a tasas similares a las de la fototerapia con fuentes de luz convencional (lámpara fluorescente compacta [Fibra óptica] o de halógeno), así mismo Saygılı-Karagöl y cols.¹⁴ encontraron que la fototerapia de LED fue más eficiente ya que puede ser más rápida la fotodegradación de bilirrubina sérica. En este mismo sentido Mills y Tudehope mencionan que la combinación de fototerapia de fibra óptica y convencional fue más efectiva que la fototerapia convencional sola⁸.

Conclusiones

La mayoría de los artículos coinciden en que la degradación de la bilirrubina depende de varios factores como, el tipo de luz utilizada, los niveles de bilirrubina en el neonato, edad del neonato, tiempo de exposición, utilización de sábanas y el inicio de la fototerapia, ya que cuando se inicia en niveles muy altos de bilirrubina el tratamiento se prolonga. Respecto a la protección de genitales solo se encontró uno que menciona que cuando se utiliza fototerapia de LED no necesita protección; sin embargo, los estudios que analizan la fototerapia de halógeno y fibra óptica no mencionan la protección genital.

Dentro de los artículos revisados solo se encontró uno que toma en cuenta el sentir de los padres, estos presentan emociones de ansiedad o incertidumbre al desconocer los proce-

dimientos que se le realizan a su bebé; la integración de los padres al procedimiento y fomentar el vínculo afectivo con el neonato pueden ayudar a la adaptación de este, y la madre puede integrarse a la aplicación de la fototerapia.

No se encontró información que muestre el papel de la enfermera en la fototerapia, la mayoría de la literatura encontrada es realizada por el área médica. Quizá se dé por hecho que es un procedimiento simple que puede hacer cualquier enfermera, el sólo poner la lámpara para que la luz irradie al neonato, pero una enfermera deberá saber interpretar exámenes de laboratorio, valorar al neonato con la escala de Kramer, y tomar decisiones acerca de ponerla o no, y valorar cuál tipo de fototerapia será de mayor efectividad, esta toma de decisiones será de gran apoyo para el personal médico y con esto se disminuyen secuelas en los neonatos por hiperbilirrubinemia neonatal.

Financiamiento

No se recibió patrocinio para llevar a cabo este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

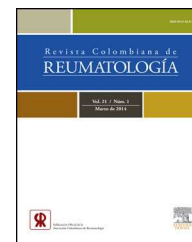
Referencias

1. Silva L, Sotrate da Silva F, Turiani M, et al. Desarrollo de un protector ocular para fototerapia en recién nacidos: una tecnología. *Rev Latino-Am Enfermagem* [online]. 2008;16(1):47-51.
2. Castaño-Pico MJ, Sánchez-Maciá M. Hiperbilirrubinemia neonatal: revisión de la situación actual. *RECIEN Revista Electrónica Científica de Enfermería*. 2011;2:4-5.
3. Tikman S, Warraich H, Abassi F, et al. Incidence of neonatal hyperbilirubinemia: a population-based prospective study in Pakistan. *Trop Med Int Health*. 2010;15(5):502-7.
4. Gallegos-Dávila JA, Rodríguez-Balderrama I, Rodríguez-Bonito R, et al. Prevalencia y factores de riesgo para hiperbilirrubinemia indirecta neonatal en un hospital universitario. *Medicina Universitaria*. 2009;45:226-30.
5. Botta A, Martins A, Raiden S, et al. Ictericia neonatal: estudio comparativo de dos métodos diagnósticos. *Revista Pediátrica Elizalde*. 2010;1(2):88-91.
6. Kumar P, Chawla D, Deorari A. Fototerapia con diodo emisor de luz para la hiperbilirrubinemia no conjugada en neonatos (Revisión Cochrane traducida). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011;12:CD007969.
7. Thomas JT, Muller P, Wilkinson C. Fenobarbital prenatal para la reducción de la ictericia neonatal posterior a la isoimmunización a los glóbulos rojos (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*. 2008;4. doi:10.1002/14651858.CD005541.pub2.
8. Mills JF, Tudehope D. Fototerapia de fibra óptica para la ictericia neonatal (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*. 2008;4. doi:10.1002/14651858.CD002060.
9. Chawla D, Parmar V. Phenobarbitone for prevention and treatment of unconjugated hyperbilirubinemia in preterm neonates: a systematic review and meta-analysis. *Indian Pediatr*. 2010;47(5):401-7.
10. Okwundu C, Okoromah C, Shah P. Fototerapia profiláctica para la prevención de la ictericia en recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;1:CD007966. doi:10.1002/14651858.
11. Abdulla FR, Breneman C, Adams B, et al. Standards for genital protection in phototherapy units. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(2):223-6.
12. Puebla Molina SF, Aparicio Sánchez JL. En el tratamiento de la ictericia neonatal, el uso de cortinas blancas reflectantes de bajo coste alrededor de la zona de fototerapia incrementa significativamente la eficacia de esta. *Evid Pediatr*. 2007;3(1):18.
13. Meritano J, Solana C, Soto C, et al. Comparación de la eficacia de la fototerapia convencional con tubos de luz azul vs. LEDs. *Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá*. 2012;31(2):57-62.
14. Zamorano-Jiménez CA, Cordero-González C, Flores-Ortega J, et al. Control térmico en el recién nacido pretérmino. *Perinatol Reprod Hum*. 2012;26(1):43-50.
15. Saygılı-Karagöl B, Erdeve Ö, Atasay B, et al. Efficacy of light emitting diode phototherapy in comparison to conventional phototherapy in neonatal jaundice. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*. 2007;60(1):31-4.
16. Jiménez-Peña B, Miguel-Gómez MA, Acosta-García JM, et al. Detección no invasiva de hiperbilirrubinemia: evaluación clínica y bilirrubina transcutánea con bilirrubina sérica. *Rev Sanid Milit Mex*. 2010;64(2):54-60.
17. Rodríguez CA, Rojas S, Ruiz JI, et al. Prevalencia de ictericia neonatal patológica en el servicio de neonatología del hospital universitario Dr. Ángel Larralde, Valencia Estado Carabobo, Venezuela. Febrero 2012 - abril 2012. *Avances en Ciencias de la Salud*. 2012;2(1):38-43.
18. Campo-González A, Alonso-Uría RM, Amador-Morán R, et al. Hiperbilirrubinemia neonatal agravada. *Rev Cubana Pediatr*. 2010;82(3):13-9.
19. Maisels J, McDonagh A. Fototerapia para la ictericia neonatal. *Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá*. 2008;27(3):100-11.
20. Mata-Méndez M, Salazar-Barajas EM, Herrera-Pérez LR. Cuidado enfermero en el recién nacido prematuro. *Rev Enferm Inst Mex Seguro Soc*. 2009;17(1):45-54.



Revista Colombiana de REUMATOLOGÍA

www.elsevier.es/rcreuma



Artículo de revisión

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

Betancur, J. F., Jiménez, D. F., Bonilla-Abadía, F., & Tobón, G. J. (2015). Compromiso hepático de las enfermedades autoinmunes sistémicas. *Revista Colombiana de Reumatología*, 22(1), 47-58.

Compromiso hepático de las enfermedades autoinmunes sistémicas



Juan Felipe Betancur^a, Diego Fernando Jiménez^b, Fabio Bonilla-Abadía^c
y Gabriel Jaime Tobón^{c,*}

^a Departamento de Medicina Interna, Universidad CES-Fundación Valle de Lili, Cali, Colombia

^b Unidad de Gastroenterología-Hepatología y Trasplantes, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

^c Unidad de Reumatología, Fundación Valle de Lili, Cali, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 2 de mayo de 2014

Aceptado el 14 de enero de 2015

On-line el 11 de marzo de 2015

Palabras clave:

Hígado

Autoinmunidad

Hepatitis autoinmune

Lupus eritematoso

Artritis reumatoide

Síndrome de Sjögren

Enfermedad de Still

Esclerosis sistémica

Espondilitis anquilosante

R E S U M E N

Objetivo: Realizar una revisión narrativa no sistemática de la literatura sobre las diferentes manifestaciones hepáticas, correlación clínico-serológica y los efectos adversos derivados de la terapia, de las principales enfermedades autoinmunes sistémicas.

Materiales y métodos: Se realizó una revisión narrativa no sistemática de la literatura desarrollada en idiomas inglés y español, acorde con el objetivo de estudio, para artículos referenciados entre los años 1964 y 2014, en bases de datos primarios como: Pubmed, Embase y Lilacs. Los términos MESH (medical subject headings) utilizados fueron: liver [Majr]; autoimmune diseases [Majr]; rheumatic diseases [Majr]; hepatotoxicity [Majr]; se combinaron utilizando operadores booleanos (AND, OR). Además, se usó la estrategia de agrupamiento retrógrado.

Resultados: Se identificaron 622 artículos para tamizaje: 604 resultados encontrados en bases de datos; 18 artículos por agrupación retrógrada. Después de revisar títulos y resúmenes, se excluyeron 533 artículos irrelevantes, entre ellos cartas del editor y artículos que no evaluaban los datos de interés, artículos en idiomas diferentes al español e inglés: 8, artículos sin resumen disponible: 16. En última instancia se identificaron 65 artículos en texto completo que brindaban la información necesaria para realizar la revisión.

Conclusiones: Es importante para el clínico tener en cuenta y monitorizar la función hepática, no solo como parte de la búsqueda de eventos adversos derivados de la farmacoterapia, sino también como búsqueda de compromiso hepático primario que, en muchas ocasiones, puede ser el resultado de diferentes enfermedades autoinmunes sistémicas.

© 2014 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gtobon1@yahoo.com (G.J. Tobón).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rcreu.2015.01.001>

0121-8123/© 2014 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Liver compromise of the systemic autoimmune diseases

A B S T R A C T

Keywords:

Liver
Autoimmunity
Autoimmune hepatitis
Lupus erythematosus systemic
Rheumatoid arthritis
Sjögren syndrome
Still disease
Systemic sclerosis
Ankylosing spondylitis

Objective: To perform a non-systematic narrative review of the literature, of the hepatic manifestations, clinical and serological correlations, and adverse effects of therapy, of the major systemic autoimmune diseases.

Materials and methods: A non-systematic narrative review of literature was performed, according to the objective of study, including articles by language (English and Spanish), date of publication (referenced articles between 1964 and 2014) in Pubmed, Embase and Lilacs databases. The MESH (medical subject headings) terms used were: liver [Majr]; autoimmune diseases [Majr]; rheumatic diseases [Majr]; hepatotoxicity [Majr]; they were combined using boolean operators (AND, OR). The retrograde grouping strategy was also used.

Results: 622 articles were identified for screening: 604 articles were found in databases, and 18 by retrograde grouping strategy. 533 articles were excluded: letters to the editor, irrelevant articles which not evaluate the data of interest, 8 articles in different languages to Spanish and English and 16 articles where the abstract were not available. After extensive review of titles and abstracts, 65 full-text articles that provided the information necessary to conduct the review, were identified and analyzed.

Conclusions: It is important for the clinician to note and monitor the liver function, not only as part of the search for adverse events due to drug therapy, but also to look for primary liver involvement that may be the result of different systemic autoimmune diseases.

© 2014 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Durante el curso de las enfermedades autoinmunes sistémicas, también denominadas como no órgano específicas, uno de los órganos que puede afectarse con frecuencia es el hígado. La prevalencia, significado, hallazgos patológicos y clínicos varían de acuerdo con la entidad nosológica, infecciones, toxicidad medicamentosa, entre otros factores. Debido a esto es de vital importancia para el clínico estar atento al desarrollo de estas manifestaciones y tratar de realizar el diagnóstico diferencial, teniendo en cuenta que muchas de las enfermedades autoinmunes pueden tener manifestaciones hepáticas (tabla 1).

A continuación se exponen las principales patologías autoinmunes y las posibles manifestaciones hepáticas.

Materiales y métodos

Se realizó una revisión narrativa no sistemática de la literatura desarrollada en idiomas inglés y español, acorde con el objetivo de estudio, para artículos referenciados entre los años 1964 y 2014, en bases de datos primarios como: Pubmed, Embase y Lilacs. Se utilizaron los siguientes términos en inglés: liver; hepatitis; hepatotoxicity; autoimmune rheumatic disease; lupus erythematosus systemic; rheumatoid arthritis; Sjögren syndrome; Still disease; systemic sclerosis; ankylosing spondylitis; polymyositis. La búsqueda y selección de los artículos se realizó de manera independiente por los diferentes autores y cada uno de ellos realizó lectura, análisis y redacción

literaria que posteriormente fue estructurada y condensada en un texto común.

Los términos MESH (medical subject headings) utilizados fueron: liver [Majr]; autoimmune diseases [Majr]; rheumatic diseases [Majr]; hepatotoxicity [Majr]; se combinaron utilizando operadores booleanos (AND, OR). Además, se usó la estrategia de agrupamiento retrógrado (búsqueda en las referencias de los artículos recuperados y revisiones pertinentes).

Objetivo: realizar una revisión narrativa no sistemática de la literatura sobre las diferentes manifestaciones hepáticas, correlación clínico-serológica, y los efectos adversos derivados de la terapia de las principales enfermedades autoinmunes sistémicas.

Resultados: se identificaron 622 artículos para tamizaje: 604 resultados encontrados en bases de datos; 18 artículos por agrupación retrógrada. Después de revisar títulos y resúmenes, se excluyeron 533 artículos irrelevantes, entre ellos cartas del editor y artículos que no evaluaban los datos de interés, artículos en idiomas diferentes al español e inglés: 8; artículos sin resumen disponible: 16. En última instancia se identificaron 65 artículos en texto completo que brindaban la información necesaria para realizar la revisión (fig. 1).

Lupus eritematoso sistémico

El hígado no es considerado un órgano blanco dentro del componente sistémico del lupus eritematoso sistémico (LES), a pesar que su compromiso ha sido bien documentado en las últimas décadas¹⁻⁴.

Esta manifestación ha sido poco estudiada en comparación con otros órganos comprometidos, ya que el compromiso

Tabla 1 – Anormalidades hepáticas reportadas en las enfermedades autoinmunes sistémicas

Condición reumatológica	Anormalidad test hepático	Coexistencias hepáticas relacionadas
Lupus eritematoso sistémico	Fosfatasa alcalina AST/ALT	Esteatosis hepática Hepatitis viral HNR CBP HAI
Artritis reumatoide	Fosfatasa alcalina GGT	Esteatosis HNR HTPi
Síndrome de Felty	Fosfatasa alcalina GGT AST/ALT Bilirrubina	HNR
Síndrome de Sjögren	Fosfatasa alcalina AST/ALT	VHC CBP HAI Esteatosis hepática
Esclerosis sistémica	Fosfatasa alcalina AST/ALT	CBP
Espondilitis anquilosante	Fosfatasa alcalina GGT	-
Miopatía inflamatoria	Fosfatasa alcalina Bilirrubina	Hepatitis crónica activa (raro) CBP

ALT: alanino aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; CBP: cirrosis biliar primaria; GGT: gamma glutamil transferasa; HAI: hepatitis autoinmune; HNR: hiperplasia nodular regenerativa; HTPi: hipertensión portal idiopática; VHC: virus hepatitis C.

Modificada de Schlenker et al.⁸.

hepático sintomático y avanzado es raro, y sus hallazgos histopatológicos, en su mayoría, son inespecíficos, además, al no estar incluidos dentro de los criterios clasificatorios del LES, el clínico tiende a no tener en cuenta este compromiso.

En ocasiones es difícil diferenciar el compromiso hepático en el LES, ya que puede tener múltiples etiologías, entre ellas, el uso de fármacos potencialmente hepatotóxicos y favorecedores de esteatohepatitis, sobreposición con otras

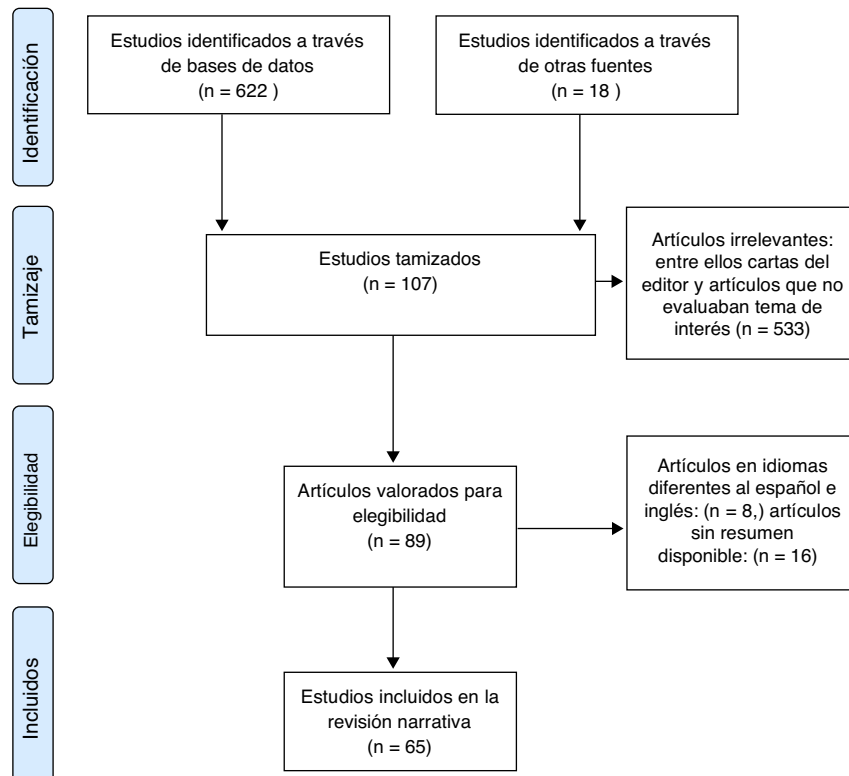


Figura 1 – Flujograma de la revisión sistemática de la literatura.

enfermedades autoinmunes o ser la manifestación de una hepatitis viral.

Como en las diferentes enfermedades autoinmunes las manifestaciones clínicas pueden tener un espectro amplio, desde cursar asintomáticas, como en general sucede, hasta el compromiso hepático avanzado, manifestado tardíamente como cirrosis hepática, incluso algunas que pueden comprometer la vida del paciente como la falla hepática aguda, con todo su espectro de signos y síntomas⁴.

La hepatomegalia evidenciada clínicamente tiene una incidencia amplia que varía de acuerdo con la cohorte analizada, pero se estima que oscila en el rango de 12-55%^{3,5}.

Las anomalías del perfil hepático se han reportado hasta en el 50% de los pacientes con LES, en algún punto de su enfermedad⁶, la importancia de este compromiso radica en determinar qué tanto de este es atribuible al LES, lo cual frecuentemente no es fácil y antes se deben descartar: condiciones previamente mencionadas, hepatotoxicidad (normalización de pruebas con la suspensión de medicamentos potencialmente tóxicos), esteatosis hepática inducida por fármacos, hepatitis virales (VHA, VHB, VHC, VHE, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, virus de la inmunodeficiencia humana), hepatitis autoinmune (HAI), cirrosis biliar primaria (CBP) y colangitis esclerosante primaria.

Las alteraciones del perfil hepático por lo general son leves (<2 veces el límite superior de lo normal y estas son, principalmente, elevaciones de aminotransferasas y fosfatasa alcalina (FA)^{7,8}.

Además de la vigilancia de efectos adversos medicamentosos, la evaluación periódica de las aminotransferasas en el seguimiento clínico pueden detectar actividad de la enfermedad, pues se ha visto que las elevaciones de estas enzimas se correlacionan con la actividad del LES y mejoran con la inmunosupresión.

Otros posibles compromisos hepáticos en pacientes con LES son las coexistencias, los virajes inmunológicos y la sobreposición. En diferentes cohortes se ha documentado la coexistencia de LES con diferentes entidades clínicas, entre las cuales se encuentran la esteatosis hepática (72,6%), la hiperplasia nodular regenerativa (HNR), (6,8%), las hepatitis virales (4,1%), la CBP (2,7%) y la HAI (2,7%)⁸. Así mismo, existen reportes aislados de sobreposición de LES con colangitis esclerosante primaria, colangiopatía autoinmune, hepatitis granulomatosa e hipertensión portal idiopática⁸.

Entre otros grupos de enfermedades autoinmunes, el compromiso hepático puede derivarse de desórdenes vasculares, como en el contexto del síndrome antifosfolípido manifestándose con complicaciones tromboembólicas como el síndrome de Budd-Chiari, trombosis portal, enfermedad venooclusiva, infarto hepático e incluso rotura hepática espontánea⁸.

La hepatitis lúpica es una manifestación distinta que se presenta entre 6,1 a 24,5% de los pacientes con lupus⁹⁻¹¹. Su presentación clínica es usualmente asintomática con un curso subclínico, que muestra una fluctuación paralela a la actividad del LES y en ocasiones simula una hepatitis viral aguda, siendo una entidad relativamente benigna sin progresión a enfermedad hepática terminal.

La apariencia histológica es amplia, aunque ciertos cambios se han identificado como característicos: infiltrado

inflamatorio portal leve, sin necrosis lobular e infiltración grasa. Pese a esto, no hay hallazgos histopatológicos específicos de esta manifestación hasta la fecha. La hepatitis lúpica, por lo general, responde de forma favorable a la utilización de dosis, moderadas a altas, de prednisona sin progresión a enfermedad hepática terminal.

Su curso clínico y la respuesta a la terapia han permitido la clasificación en 3 diferentes patrones⁹:

- *Remitente*: mejoría de los síntomas y normalización de las transaminasas en un periodo de 12 meses, después del inicio del tratamiento y sostenido por al menos 6 meses en terapia de mantenimiento.
- *No remitente*: no evidencia de mejoría en los síntomas o en el nivel de transaminasas después de 12 meses del inicio del tratamiento.
- *Recurrente*: recurrencia de los síntomas después del descenso gradual de tratamiento, que requiere incremento en la inmunosupresión después de estar en remisión.

Zheng et al., analizaron una cohorte de 507 pacientes de los cuales se realizó el diagnóstico de hepatitis lúpica en 47 (9,3%). En esta cohorte la prevalencia de hepatitis lúpica en pacientes con LES activo fue mayor que en aquellos con LES inactivo (11,8 vs. 3,2%, $p < 0,05$). En esta serie se evidenció una mayor preponderancia femenina (38 mujeres vs. 9 hombres), y dentro de las asociaciones clínicas una menor prevalencia de poliartalgias (36,2 vs. 54,8%) en los pacientes con hepatitis lúpica. Adicionalmente, estos pacientes presentaban mayores anomalías hematológicas como leucopenia y trombocitopenia, además de hipocomplementemia. Los anticuerpos anti-Sm y anti-RNP fueron más prevalentes en los pacientes con hepatitis lúpica. Adicionalmente estos pacientes tuvieron puntajes mayores en índices de actividad como el SLEDAI.

Histopatológicamente la presentación clínica fue mixta y no específica, similar a otras enfermedades hepáticas, pero característicamente en la inmunopatología, de la gran mayoría, se observaron depósitos de la fracción C1q del complemento los cuales fueron negativos en otras enfermedades hepáticas. Lo que nos muestra este estudio es que si bien no tiene el compromiso orgánico severo como en la nefritis, su mecanismo patogénico puede ser similar a esta, mediado por la formación y el depósito de complejos inmunes. Una posible explicación para que no se produzca una inflamación y daño orgánico severo, como puede ocurrir en otros sitios afectados, se debe al perfil de inmunotolerancia que posee el hígado¹².

Autoanticuerpos asociados a la hepatitis lúpica

Con el fin de caracterizar mejor esta entidad y al igual que sucede con algunos de los compromisos orgánicos del LES, se ha tratado de encontrar una correlación clínico serológica entre los diferentes anticuerpos y la hepatitis lúpica. Entre estos el más estudiado y asociado al compromiso hepático es el anticuerpo anti-p ribosomal, que se ha correlacionado con actividad clínica y compromiso hepático, renal y clásicamente el lupus neuropsiquiátrico¹³. Por ejemplo, en una cohorte de 61 pacientes con LES, de los cuales 34 tenían alteraciones del perfil hepático y 20 con HAI, los anticuerpos anti-p ribosomal se encontraron en 11 (44%) pacientes con LES sin

manifestaciones hepáticas y en 11 (68%) de los 16 pacientes con hepatitis lúpica. Ninguno de los 20 pacientes con HAI presentaba anticuerpos anti-p ribosomal¹⁴.

Otros hallazgos serológicos y clínicos a favor de la asociación entre la hepatitis lúpica y la presencia de los anticuerpos anti-p ribosomal, está dada por la relación temporal entre su positividad y el inicio del compromiso paraclínico e histológico de hepatitis crónica activa¹⁵.

Un reto diagnóstico en particular consiste en diferenciar la hepatitis asociada al lupus y la HAI, pues pueden tener características clínicas y serológicas que se sobreponen, por lo tanto solo la histología nos permitiría diferenciar entre estas dos entidades, pues los hallazgos histológicos respectivos en la HAI son: inflamación periportal y necrosis segmentaria con densos infiltrados linfoides. Mientras que el LES muestra inflamación leve lobular sin necrosis segmentaria, aunque varios autores han reportado la presencia de esta última^{2,9,16}.

Hepatitis lupoides

Fue descrita inicialmente por Joske y King en 1955 y formalmente denominada por Mackay en 1956. Los pacientes generalmente son mujeres jóvenes con hepatitis crónica activa y células LE positivas. La definición actual de hepatitis lupoides incluye⁵:

- Patología hepática consistente con hepatitis crónica activa.
- Ausencia de hepatitis viral.
- ANA positivos.

Otras manifestaciones descritas son: fiebre, artralgias, mal-estar, pérdida del apetito e ictericia, como característica particular muchos signos típicos del LES (ej.: brotes, compromiso orgánico) están típicamente ausentes⁵.

La presencia de autoanticuerpos juega un papel central en el diagnóstico y en la clasificación del LES y HAI. Los ANA y ASMA son característicos de HAI tipo 1 pero también están presentes en LES, mientras los anticuerpos anti-ADN de doble cadena (ADNdc), anticuerpos extractables del núcleo (ENAS), y anti-P-ribosomal son asociados con LES y virtualmente ausentes en HAI. Los anticuerpos anti-liver-kidney-microsómico type 1 (anti-LKM) y anti LC-1 (liver citosol type 1) son altamente específicos, definen pacientes con HAI tipo 2 y se encuentran ausentes en los pacientes con LES^{9,17}.

Artritis reumatoide

La artritis reumatoide (AR) es un desorden autoinmune caracterizado por compromiso poliarticular simétrico, con manifestaciones extraarticulares hasta en el 50% de los casos, siendo este compromiso principalmente pulmonar, cardiovascular y hematológico. Aunque el compromiso hepático primario se considera escaso y clínicamente no significativo, se ha evidenciado compromiso hepático clínico, manifestado, principalmente, como hepatomegalia, con una frecuencia aproximada del 22% e incluso se correlaciona con elevaciones en el factor reumatoide¹⁸.

Por otra parte, el compromiso paraclínico puede oscilar entre el 5 y el 22% según diferentes reportes^{8,19}.

Las transaminasas y la bilirrubina (casi nunca se encuentran elevaciones > 1 mg/dl) son por lo general normales en los pacientes con AR^{20,21}.

Por el contrario, la FA (tanto la isoenzima hepática como la ósea) se encuentra elevada en el 18-46% de los pacientes con AR y esta elevación, en la mayoría de los estudios, guarda relación con los índices de actividad de la enfermedad y sus niveles caen con el tratamiento esteroideo.

La gamma glutamil transferasa se encuentra elevada en 23-77% de los pacientes y también se correlaciona con la actividad de la enfermedad²².

Dependiendo del tipo de serie de pacientes que se evalúe (serie de autopsias o de pacientes) la prevalencia del compromiso histológico puede oscilar entre 65-92%²³.

Los hallazgos histopatológicos más frecuentemente encontrados en las diferentes series son: fibrosis periportal, inflamación tracto portal, congestión, esteatosis hepática, dilatación sinusoidal, depósito de amiloide y raramente cirrosis, estos hallazgos se correlacionan con la actividad de la enfermedad^{20,23}.

Hasta el 76% de los pacientes con infección por el virus de la hepatitis C (VHC) tienen FR positivo y un subtipo de estos pacientes desarrolla crioglobulinemia mixta esencial, que puede llegar a ser confundida con AR. La artritis por VHC es usualmente mono u oligoarticular, afecta articulaciones de mediano y pequeño tamaño, simétrica, pero usualmente es no erosiva. Un anticuerpo que puede ser de utilidad para diferenciar estas 2 entidades son los anticuerpos antipéptido citrulinado cíclico (anti-CCP) siendo estos positivos en los pacientes con AR y negativos en los pacientes con artritis por VHC²⁴.

El diagnóstico diferencial del compromiso hepático de la AR incluye: hepatitis inducida por drogas, esteatosis hepática, CBP, hepatitis viral y la HAI. Estas dan cuenta en el 40,5, 6,3, 3,8, 1,3 y 1,3% de los casos de compromiso hepático en AR²⁵, respectivamente.

De manera similar a como ocurre en el lupus, diferenciar el compromiso hepático debido a la AR de la HAI, puede ser, en ocasiones, difícil pues esta última posee manifestaciones extrahepáticas que pueden simular una AR y esta a su vez puede tener manifestaciones extraarticulares comunes a la HAI: hipergammaglobulinemia y la presencia de ANA positivos, ambos criterios del Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune (en inglés: International Autoimmune Hepatitis Group). Es en este escenario donde, de nuevo, la presencia de hallazgos histológicos compatibles con HAI nos ayuda a diferenciar entre estas 2 entidades²⁶.

Síndrome de Felty

Este se caracteriza por la tríada diagnóstica de AR, leucopenia y esplenomegalia, presentándose en menos del 1% de los pacientes con AR. La hepatomegalia se presenta entre 42-67% de los pacientes, asociado generalmente a incrementos en la FA, las aminotransferasas, bilirrubina, TP y la GGT. Histológicamente, con igual frecuencia (67%), se ha descrito el hallazgo de HNR, que sumado al aumento del flujo vascular proveniente del lado esplénico puede contribuir a la presentación de hipertensión portal no cirrótica y sus complicaciones, principalmente el sangrado variceal^{18,27,28}.

Enfermedad de Still del adulto

Esta es una enfermedad sistémica inflamatoria poco común caracterizada por la tríada de fiebre cotidiana, exantema evanescente color salmón y artritis.

El compromiso hepático está dado, principalmente, por hepatoesplenomegalia y alteraciones del perfil hepático, elevación de transaminasas (2-5 veces el límite superior normal) y FA. Se han descrito casos de falla hepática fulminante asociada a la enfermedad²⁹.

Un hallazgo frecuente es la hiperferritinemia que puede presentarse hasta en menos del 50% de los pacientes, que asociada a la elevación de las transaminasas y artritis, habría que tener en cuenta la hemocromatosis como su principal diagnóstico diferencial.

Esclerosis sistémica/escleroderma

La esclerosis sistémica es una enfermedad autoinmune multisistémica, caracterizada por fibrosis de la piel y compromiso orgánico múltiple, aunque el compromiso hepático es raro. Este fue descrito, por primera vez, por Milbradt en 1934⁵.

La enfermedad hepática no había sido considerada un compromiso significativo de la esclerosis sistémica, esto debido a que en las primeras descripciones de las grandes series se encontraba también una alta prevalencia de enfermedad hepática en la población control. Pero en estudios posteriores, principalmente post mórtem, de pacientes con esclerodermia comparados con controles, fueron observándose como manifestaciones, cada vez más comunes, de la enfermedad la presencia de hepatomegalia y la cirrosis³⁰. En una revisión de 727 pacientes con escleroderma solo 8 (1,1%) tuvieron compromiso hepático³¹.

El compromiso hepático, típicamente asociado a la escleroderma es la CBP, descrito por primera vez en 1950, una enfermedad inflamatoria progresiva que causa obliteración de conductos biliares de tamaño mediano, que afecta predominantemente a mujeres de mediana edad, manifestándose como prurito e ictericia progresiva. Se correlaciona serológicamente con la presencia de anticuerpos antimitocondriales, presentes en el 90-95% de los pacientes con CBP e histológicamente por colangitis destructiva no supurativa.

Se estima que la prevalencia de CBP puede oscilar entre el 7-15% de los pacientes de esclerosis sistémica, principalmente asociado a la variedad limitada de la enfermedad, particularmente al CREST (síndrome de Reynolds), presentándose en el 31% de los casos posterior al diagnóstico de la enfermedad y se asocia a la presencia de anticuerpos anticentrómero⁵. Este tipo de compromiso sindrómico se ha denominado con el acrónimo «PACK» (PBC en inglés para referirse a la CBP, anticuerpos anti-centrómero, CREST, keratoconjuntivitis)⁵.

Con base en esto, se plantea el papel patogénico (aún no dilucidado) de los anticentrómero en la patogénesis de la CBP, de los 3 antígenos centroméricos: polipéptido de 18 KD (CENP-A), 80 KD (CENP-B) y 140 KD (CENP-C), el epítipo contra el cual van dirigidos los anticuerpos anticentrómero, casi universalmente, es el de 18 KD (epítipo mayor), presentándose en el 100% de los pacientes con anticuerpos anticentrómero y CBP/CREST. Determinando así un subtipo de

pacientes (anticentrómero positivo-CBP/CREST positivo) con características clínico-serológicas específicas (mayor positividad criterios CREST, menor concentración de anticuerpos anti-M2 y bilirrubinas) en comparación con los pacientes anticentrómero negativo-CBP/CREST positivo y CBP/no CREST³².

También se ha descrito la asociación entre la esclerosis sistémica y la HNR, descrita por primera vez en 1973, particularmente con la variedad limitada. En múltiples reportes de caso de la literatura, se ha descrito incluso la asociación de CREST, HNR y CBP^{5,33-35}.

Síndromes de sobreposición mucho más escasos y raros, reportados en la literatura, se han descrito con la HAI con escleroderma limitada y con colangitis esclerosante primaria^{36,37}.

Se recomienda que todos los pacientes que tienen esclerosis sistémica, particularmente los que tienen variedad limitada sean cribados para compromiso hepático autoinmune con anticuerpos antimitocondriales, anticentrómero y antimúsculo liso, algunos de estos incluso pueden ser positivos en fase preclínica. La biopsia hepática puede requerirse en este tipo de pacientes con alteración de las pruebas de función hepática inexplicada.

En cuanto al manejo, los pacientes que tengan un cuadro colestásico pueden ser tratados con ácido ursodeoxicólico³⁸.

Síndrome de Sjögren primario

EL síndrome de Sjögren (SS) primario es una exocrinopatía inflamatoria autoinmune que afecta, principalmente, las glándulas salivares y lacrimales.

En cuanto al compromiso hepático, son pocos los estudios que específicamente han examinado el compromiso hepático primario en SS, siendo descrito, por primera vez, en 1954 por Christiansson³⁹.

Las causas más comunes de enfermedad hepática en SS son: CBP, HAI, enfermedad hepática no alcohólica y VHC.

La hepatomegalia tiene una frecuencia que puede oscilar entre 11-21% de los pacientes con SS. La anormalidad en las pruebas de función hepática se encuentra entre 10-49%, pero son usualmente leves y de poca significación clínica, predominando el patrón hepatocelular, seguido del colestásico y el mixto⁴⁰.

La prevalencia de anticuerpos mitocondriales oscila entre 2-7% de los pacientes con SS, de estos 60% tiene FA elevada, mientras que el 82% tiene hallazgos histológicos de CBP. La prevalencia de los determinantes antigénicos contra los cuales se encuentran dirigidos los AMA son, en orden de frecuencia, piruvato deshidrogenasa 22-27% que se correlaciona con elevación de enzimas hepáticas, la aciltransferasa dihidrolipoamida de cadena ramificada (BCKADC-E2) y la subunidad E2 de ketoglutarato deshidrogenasas (KGDC-E2), los que se encuentran en el 1,7 y el 7% de los pacientes, respectivamente⁴¹⁻⁴³.

Los anticuerpos de enfermedades autoinmunes hepáticas específicas pueden coexistir en los pacientes con SS y predecir el desarrollo de sobreposición, algunos con más certeza que otros. En una cohorte de seguimiento prospectivo Csepregi et al., evaluaron la significación clínica de los autoanticuerpos como marcadores serológicos de enfermedad y su

poder de predicción, en 180 pacientes con SS primario, encontrando una prevalencia de 39%, de los cuales solo el 3% (n=2) desarrolló HAI. Mientras que la prevalencia de anticuerpos antimúsculo liso es mucho menor 1,6% (n=3) pero con mayor significado patogénico pues el 66% (n=2) desarrolló CPB⁴¹.

Se ha encontrado clonalidad hepática de células B en el 77,8% de los pacientes con SS, al parecer benigna, que puede evidenciar una clonalidad benigna derivada de la expansión antigénica, que no se traduce en riesgo de linfoma hepático primario, a excepción de la coinfección por el VHC^{44,45}.

El SS y la CBP comparten muchas características comunes, con mecanismos patogénicos comunes pero con un perfil de autoanticuerpos diferentes. En ambas condiciones la inflamación comienza alrededor de los ductos y ambas poblaciones epiteliales expresan moléculas HLA clase II inapropiadamente, además del predominio de las células CD4+ que predominan en las lesiones de la CBP severa y las lesiones de las glándulas salivales⁵.

Si bien los síntomas del síndrome seco se encuentran en 35-70% de los pacientes con CBP, la sobreposición con SS puede encontrarse hasta en 18-38% de los pacientes⁴⁶.

La detección de anticuerpos antimitocondriales en SS primario con o sin aumento de enzimas hepáticas, puede ser indicativa de enfermedad hepática temprana en pacientes con SS temprano⁴⁶.

Un perfil hepático anormal es un hallazgo sugestivo de enfermedad autoinmune, la prevalencia de los anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB en pacientes con HCV es de baja frecuencia, según 5 estudios es de aproximadamente 1%, mientras que hasta el 19% de los pacientes con SS tienen HCV demostrando una alta prevalencia de la infección, incluso mayor que en la población general⁴⁶.

La presencia de síndrome sicca (xeroftalmia y xerostomía), infiltración linfocítica de glándulas salivares y autoanticuerpos, en pacientes con infección por VHC, sugiere que el virus C puede ser incluso causa de SS en algunos casos.

La patogénesis de este SS relacionado con VHC puede ser relacionado con:

- Infección directa, proliferación y posible actividad citotóxica del VHC en las glándulas salivares.
- Mimetismo molecular entre VHC y glándulas salivares.
- Formación de complejos inmunes.

Este grupo de pacientes se caracteriza por tener mayor compromiso neurológico, transaminasas elevadas, factor reumatoide positivo, crioglobulinas positivas y menor frecuencia de anticuerpos Ro y La^{47,48}.

Mientras que los pacientes con SS y VHC se caracterizan por ser de mayor edad, tener enfermedad hepática, crioglobulinas, anticuerpos anticélulas parietales, bajos niveles de complemento, pero particularmente tienen menor frecuencia de anticuerpos Ro y La, parotidomegalia y complicaciones sistémicas del SS como enfermedad pulmonar intersticial crónica o acidosis tubular renal^{47,48}.

Espondilitis anquilosante

La espondilitis anquilosante es una artropatía inflamatoria de las articulaciones centrales: sacroilíacas, columna y

periféricas, que se presenta típicamente con dolor lumbar y rigidez de columna progresiva. No se considera típicamente un desorden sistémico autoinmune aunque algunos órganos pueden afectarse como manifestación extraarticular.

Del panel de función hepática la anormalidad más frecuente es la elevación de la FA que ocurre entre 14 y 47,5% de los pacientes, la cual puede derivarse del hígado, aunque algunos estudios sugieren que puede ser de origen hepático⁴⁹. El origen se puede esclarecer por medio de la determinación de la gamma glutamil transpeptidasa y la 5-nucleotidasa (5-NT), las cuales aumentan de manera paralela con la FA en los desórdenes hepáticos⁵⁰.

La elevación de FA de origen hepático en estos pacientes es de significación incierta, pero algunos autores argumentan que la elevación de esta es un reactante de fase aguda no específico, pues se ha visto que se correlaciona con la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento⁵¹.

Miopatías inflamatorias

Las miopatías inflamatorias idiopáticas polimiositis y dermatomiositis son enfermedades sistémicas autoinmunes caracterizadas por inflamación del músculo esquelético, pero otros órganos son frecuentemente involucrados como: piel en dermatomiositis, y corazón y pulmón en polimiositis y dermatomiositis.

Ambas miopatías se caracterizan por el desarrollo de debilidad muscular simétrica, que se desarrolla lentamente, generalmente en el transcurso de semanas a meses. Se acompaña de síntomas constitucionales vagos como malestar, pérdida de peso y artralgias.

La prueba crítica para establecer o confirmar el diagnóstico es la medición de enzimas musculares, electromiografía y biopsia muscular.

Además la CPK, los niveles de AST, ALT y LDH son anormalmente altos. En ausencia de elevación de CPK, los aumentos de AST y ALT son erróneamente atribuidos a enfermedad hepática que, junto a la sintomatología general, pueden confundirse con un cuadro de hepatitis viral. Esta interpretación errónea puede llevar a retrasos en el diagnóstico y tratamiento de estas entidades⁵.

En cuanto a los síndromes de sobreposición su asociación más frecuente es con CBP, con varios casos reportados en la literatura, la miopatía en estos casos puede ocurrir posterior al diagnóstico, en la mayoría de los casos, o puede preceder y ocurrir simultáneamente.

El clínico debe sospechar compromiso hepático concomitante de base cuando el incremento en las transaminasas sea mayor que la CPK o se encuentre ante un patrón colestásico⁵².

Hepatotoxicidad

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y las drogas modificadoras de la AR (DMARD), en general, son los medicamentos hepatotóxicos más frecuentes.

Los medicamentos asociados a hepatotoxicidad en las diferentes enfermedades autoinmunes y su patrón de alteración de las pruebas hepáticas se muestran en la [tabla 2](#).

Tabla 2 – Hepatotoxicidad medicamentosa en pacientes con condiciones reumatológicas

Medicamento	Prueba alterada	Significación clínica
AINE	Leve transaminasas	Asintomática Resuelve con suspensión
Sulfasalazina	AST/ALT fosfatasa alcalina	Reacción de hipersensibilidad
Leflunomida	AST/ALT	Típicamente normaliza con el uso continuo
Metotrexate	AST/ALT	Fibrosis potencial/cirrosis
Agentes biológicos	AST/ALT	Reactivación de hepatitis B Hepatitis autoinmune

ALT: alanino aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa.
Modificada de Schlenker et al.⁸.

Antiinflamatorios no esteroideos

Casi todos los AINE pueden causar anomalía en las pruebas hepáticas, que se caracterizan por ser leves incrementos en las transaminasas que suelen ser asintomáticas y que revierten con la suspensión del agente ofensor.

En una revisión sistemática de 64 estudios clínicos controlados de AINE (diclofenaco, naproxeno, ibuprofeno, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib y meloxicam) en pacientes con osteoartritis o AR, las tasas de incrementos significativos de transaminasas (> 3 veces LSN) fueron muy bajas para la mayoría de los AINE (rango 0,19-0,43%) en comparación con placebo (0,29%).

Diclofenaco (3,55%; 95% IC 3,12-4,03%) y rofecoxib (1,80%; 1,52-2,13%) tuvieron las mayores tasas de elevación, > 3 veces el límite superior normal.

Solo un episodio de hospitalización por causas hepáticas (entre 37,671 pacientes) y una muerte relacionada con causa hepática (entre 51,942 pacientes) ocurrió con naproxen⁵³.

Drogas modificadoras de la artritis reumatoide

La presentación clínica de la lesión inducida por DMARD va desde pruebas hepáticas alteradas asintomáticas y síntomas leves (náuseas, pérdida del apetito, disconfort abdominal), hasta severos patrones colestásicos o citolíticos de anomalías enzimáticas responsables de ictericia, falla hepática aguda y multiorgánica.

Basados en el patrón de la alteración enzimática es posible definir una lesión citolítica cuando la relación ALT/FA es > 5 o hay un aumento aislado de ALT; y patrón colestásico cuando la relación ALT/FA es < 2 o hay un incremento aislado de la FA⁵⁴.

Son múltiples los DMARD que causan aumento de enzimas hepáticas y hepatotoxicidad, los que con más frecuencia se asocian son el metotrexate (MTX) y la leflunomida.

El MTX causa aumento de las enzimas hepáticas y ha sido asociado con altas tasas de fibrosis y cirrosis en pacientes con terapia de larga data.

La incidencia de aumento de alanino aminotransferasa y aspartato aminotransferasa es de 14 y 8%, respectivamente, en pacientes que reciben MTX. La mayoría de las elevaciones de transaminasas resuelven con un mes de suspensión del medicamento⁵⁵.

Las guías de las diferentes sociedades difieren en la manera en que estos pacientes deben ser monitorizados para prevenir la fibrosis hepática inducida por MTX^{53,56}:

- Biopsia pretratamiento: en pacientes de alto riesgo (historia de uso excesivo de alcohol, transaminitis pretratamiento, hepatitis viral crónica).
- Biopsia hepática después de cada 1,5-2 g acumulativos de MTX sin importar el perfil hepático.
- Monitorización de transaminasa durante el tratamiento, con biopsia reservada para pacientes con transaminasas persistentemente elevadas.

En un estudio abierto, observacional, prospectivo, 27 pacientes fueron seguidos prospectivamente desde el inicio de MTX y fueron seguidos prospectivamente con biopsias hepáticas analizadas con microscopia de luz y electrónica, además de laboratorios a intervalos frecuentes.

Se concluyó, después de los estudios histológicos, que estos pacientes presentan poco deterioro en la arquitectura hepática por microscopia de luz o electrónica, cuando la dosis se ajustó para anomalías en AST y albúmina, monitorizado a intervalos regulares con un promedio de seguimiento de 8,2 años, lo que demuestra que este último enfoque puede ser seguro en el seguimiento de los pacientes usuarios de MTX⁵⁷.

El incremento de las transaminasas en pacientes que toman leflunomida oscila entre 5,4 a 14,8%, presentándose de forma predominante durante los primeros 6 meses y, usualmente, normaliza durante el curso del tratamiento⁵⁸. Si bien la hepatotoxicidad es rara, se han reportado casos fatales. Se sugiere monitorización intensiva durante los primeros meses del tratamiento⁵⁹.

La azatioprina es usada para el tratamiento de una variedad de desórdenes inflamatorios. En pacientes con AR, reacciones adversas hepáticas ocurren en alrededor del 2% de los pacientes. Sin embargo, elevaciones que requieran hospitalización están en el rango de 1:1000, según una serie de pacientes⁶⁰.

Los mecanismos implicados en la hepatotoxicidad se han atribuido a la hipermetilación debido a la actividad elevada de la tiopurina metiltransferasa, además del daño inducido por especies reactivas de oxígeno durante la oxidación⁵⁴.

Dentro de los síndromes de hepatotoxicidad que pueden ser desencadenados se encuentra la HNR y la enfermedad hepática venooclusiva. La temporalidad de la lesión hepática puede ocurrir temprano (2 semanas) o incluso tardíamente (30 meses).

La sulfasalazina es ampliamente utilizada en el tratamiento de la AR, espóndilo artropatías y enfermedad inflamatoria intestinal.

La lesión hepática aguda por sulfasalazina en estos pacientes se presenta, por lo general, por ser acetiladores lentos,

Tabla 3 – Recomendaciones para el cribado y tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B en pacientes tratados con anti-TNF

Escenario clínico	Recomendación
Antes de inicio anti-TNF	Cribado con: AgVHBs, anti-VHBs, anti-VHBc, perfil hepático completo (AST, ALT, Bbt, GGT, Alb, INR), pacientes en riesgo de infección deben ser vacunados antes del inicio del tratamiento. Si se diagnostica infección: ADN VHB, AgeVHB, ultrasonido. Para pacientes con VHBaG _S o anti-VHBc: positivos deben ser evaluados por el hepatólogo
Pacientes con enfermedad activa VHB	Terapia con entecavir o tenofovir antes del inicio de anti-TNF, debe ser continuado por 12 meses después de la discontinuación del tratamiento, sin embargo, en algunos casos la terapia debe ser indefinida
Portadores inactivos VHB	Profilaxis con lamivudina antes del inicio de terapia y por al menos 6-12 meses de suspensión. Monitorización reactivación durante varios meses posdescontinuación
En portadores ocultos potenciales	Profilaxis antiviral no es necesaria pues el riesgo de seroconversión del AgSVHB es poco probable. Monitorización con AgsVHB cada 3 meses, tratamiento si AgsVHB:+
Monitorización durante terapia anti-TNF	ALT mensual hasta 6 meses después de terminado el tratamiento. En aquellos con cirrosis monitorización más frecuente. En pacientes con tratamiento o profilaxis antiviral anti-ADN (cada 3 meses) y hasta 6-12 meses de la finalización de terapia anti-TNF
Consideraciones de seguridad	El uso de anti-TNF no está contraindicado en pacientes con hepatitis crónica pero acarrea riesgo de reactivación que requiere profilaxis o tratamiento en algunos pacientes

ADN VHB: ADN virus hepatitis B; AgVHBs: antígeno de superficie virus hepatitis B; Alb: albumina; ALT: alanino aminotransferasa; anti-TNF: anticuerpos factor necrosis tumoral alfa; anti-VHBc: anticuerpos antígeno core virus hepatitis B; antígeno E virus hepatitis B; anti-VHBs: anticuerpos contra antígeno superficie hepatitis B; AST: aspartato aminotransferasa; Bbt: bilirrubina total; GGT: gamma-glutamil transferasa; INR: international normalized ratio.
Modificada de Viganò et al.⁶⁵.

ocurre con una frecuencia de 4 en 1000 usuarios, la mayoría de los casos ocurre con el primer mes de tratamiento y se presenta con lesión hepatocelular o colestásica⁵⁴.

Terapia biológica

Anticuerpos factor necrosis tumoral alfa

El infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico que se une y neutraliza el factor de necrosis tumoral alfa en sus formas soluble y transmembrana. Es útil en el tratamiento de la AR activa, EA y artritis psoriásica. Los casos de hepatotoxicidad que se han presentado han llevado incluso a la rotulación de este evento adverso en la caja del producto. Su incidencia se estima entre 1/16,500 pacientes por año. Se ha implicado en el mecanismo de lesión a la activación de las células de Kupffer que barren complejos inmunes con infliximab y liberación de especies reactivas de oxígeno⁶¹.

Hasta en dos tercios de los pacientes se ha descrito la inducción del perfil de autoanticuerpos compatibles HAI tipo 1 (ANA, anti-ADN y anticuerpos antimúsculo liso)⁶².

Tocilizumab

Se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado que inhibe los receptores de membrana y solubles de IL-6. Aprobado para tratamiento de la AR. La elevación de las transaminasas es común cuando se usa en combinación con DMARD, especialmente MTX⁶³.

No se ha reportado falla hepática fulminante asociada al medicamento. Solo se ha reportado anecdóticamente un caso de necrosis focal sin infiltrados celulares, esteatosis, fibrosis perisinusoidal, sin elevación de transaminasas⁶⁴.

Anti-TNF e infección por virus de la hepatitis B y C. El VHB es la principal causa de enfermedad hepática aguda y crónica en el mundo, además de ser causa de muerte anticipada relacionada con el hígado. Afecta a 400 millones de personas, mientras que 1,6 billones tienen marcadores de exposición previa al VHB: con antígeno de superficie hepatitis B (AgSVHB) negativo anticuerpos anticore hepatitis B (anti-HBc) positivo. La correcta identificación de la presentación clínica y virológica de la hepatitis B es mandatoria previo a la terapia anti-TNF, pues el riesgo de posibles complicaciones está relacionado con el estatus de infección⁶⁵.

Tabla 4 – Manejo clínico de anti-TNF en pacientes infectados con VHC

Evaluación basal antes del inicio de la terapia	AST, ALT, FA, GGT, bilirrubina, albumina, plaquetas, anti-VHC, ARN-VHC (si anti-VHC positivo)
Criterios de exclusión	Cirrosis descompensada
Seguimiento (cada 3 meses)	AST, ALT, FA, GGT, albumina, plaquetas

ALT: alanino aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; anti-VHC: anticuerpos virus hepatitis C; ARN-VHC: ARN virus hepatitis C; FA: fosfatasa alcalina; GGT: gamma glutamil transferasa.
Modificada de Viganò et al.⁶⁵.

En las **tablas 3 y 4** se muestran los diferentes escenarios clínicos y el manejo de los pacientes con infección por hepatitis B y C.

Pacientes con infección en curso. Son los portadores del AgSVHB+ se definen como:

- 1) **Portadores activos:** antígeno e de hepatitis B (AgeVHB) o anticuerpos contra antígeno e (anti-HBe) y carga viral > 2000 UI, ALT anormal y signos de enfermedad hepática.
- 2) **Portadores inactivos:** anti-HBe+, ALT normal, carga viral < 2000 UI.
- 3) **Pacientes con VHB resuelto:** AgSVHB: -, con Anti-HBc: + (con o sin anticuerpos antígeno de superficie hepatitis B (anti-AgSVHB) son portadores de anticuerpos anti-core.

Todas estas condiciones virológicas pueden cambiar con la inmunosupresión.

Los portadores activos pueden tener una reactivación, con incremento del ADN, VHB y ALT, portadores inactivos pueden tener una seroconversión (reemergencia AgSVHB) con/sin incremento ADN y ALT y desarrollar posiblemente hepatitis crónica⁶⁵.

Profilaxis. Administración de drogas anti-VHB a portadores inactivos para prevenir la reactivación y a portadores anti-HBc para prevenir la sero conversión AgSVHB.

Tratamiento. Se refiere al tratamiento de portadores activos o con reactivación de la hepatitis en portadores inactivos previos o seguido a la seroconversión de pacientes anti-VHBC previos⁶⁵.

Reactivación de VHB en pacientes con AgSVHB + y enfermedad reumática

Hasta la fecha se han reportado 25 casos de pacientes portadores AgSVHB tratados con terapia anti-TNF sin profilaxis. Considerando todos los pacientes descritos las reactivaciones ocurrieron en 13 (52%) llevando a hepatitis fulminante en 3 casos, muerte a uno y a trasplante a uno (65). El 64% eran pacientes tratados con infliximab, de hecho es el que conlleva mayor riesgo de reactivación comparado con etanercept y adalimumab⁶⁵.

Reactivación en portadores AgSVHB/anti-VHbc+: se ha reportado la seroconversión en estos pacientes después de la administración de anti-TNF, pero son más numerosos los reportes (n = 214) de pacientes tratados con infliximab, etanercept y adalimumab que mostraron no seroconversión, por lo tanto, se estima que el riesgo es muy bajo.

Manejo

Antes del inicio de anti-TNF, la terapia antiviral con análogos de nucleósido/nucleótido de tercera generación debe iniciarse en el paciente con hepatitis B activa crónica.

Mientras, se debe administrar profilaxis universal con lamivudina en portadores inactivos por lo menos hasta 6-12 meses de haber terminado la terapia anti-TNF. Los pacientes AgSVHB -/anti-VHbc + no necesitan profilaxis pero sí vigilancia estricta. (AgSVHB cada 3 meses para detectar seroconversión)⁶⁵.

Hepatitis C. Es la principal causa de hepatitis viral adquirida parenteral y afecta aproximadamente a 170 millones de personas. La infección aguda es generalmente benigna pero lleva a cronicidad en 60-70% de los casos.

La infección crónica es asintomática hasta la fase tardía de la enfermedad, lo que significa que el diagnóstico es incidental debido al hallazgo de transaminasas anormales o debido a pruebas serológicas de rutina. La infección se confirma por la detección del RNA VHC por ensayos moleculares con PCR en tiempo real. Existen 6 serotipos de VHC del 1 al 6 y cada genotipo tiene a su vez varios subtipos, cuya prevalencia varía y difiere de acuerdo con la presentación geográfica.

El TNF ha mostrado desempeñar un rol muy importante en la patogénesis de la enfermedad, disparando la apoptosis hepatocitaria y perpetuando la inflamación hepática, pues se ha visto una correlación directa entre los niveles de TNF y ALT, siendo asociados sus altos niveles con mayor actividad histológica⁶⁶.

Algunos autores aducen que la terapia anti-TNF puede ser benéfica en los pacientes con hepatitis C, pues se ha propuesto que la restauración de la proliferación celular de células CD4 por la terapia anti-TNF podría explicar la respuesta virológica en pacientes tratados con anti-TNF, de hecho etanercept ha sido evaluado como terapia adyuvante en el régimen antiviral con interferón y ribavirina, mostrando un mayor decline en la carga viral y la ALT en comparación con placebo⁶⁷.

En la literatura se han reportado aproximadamente 110 casos de pacientes con infección por VHC, tratados con anti-TNF (infliximab, etanercept, adalimumab), con una duración que oscila entre los 3 y 44 meses, demostrándose elevación de ALT solo en 2 casos (2%), de los cuales solo uno presentó elevación considerable de transaminasas 2 veces por encima del LSN y aumento de 4 veces la carga viral. En el resto de los pacientes no se documentaron cambios significativos en los niveles de transaminasas.

Estos datos demuestran que el tratamiento anti-TNF en pacientes con hepatitis C crónica tiene un perfil de seguridad bueno.

Manejo clínico de anti-TNF en pacientes infectados con VHC

Se requiere hacer un perfil hepático completo basal previo al inicio del tratamiento (AST, ALT, FA, GGT, bilirrubinas, albúmina y plaquetas, anticuerpos VHC).

Los anti-TNF no están contraindicados en pacientes con hepatitis C, sin embargo, se debe hacer una monitorización exhaustiva cada 3 meses durante el tratamiento. Como no se han hecho estudios en pacientes no cirróticos, se debe hacer un estudio no invasivo previo al inicio del medicamento. Los anti-TNF se encuentran contraindicados en el paciente con cirrosis descompensada CHILD B/C debido a su alto riesgo de infecciones severas. En presencia de una cirrosis compensada deben usarse con precaución evaluando el riesgo/beneficio⁶⁵.

Conclusiones

Es importante para el clínico tener en cuenta y monitorizar la función hepática, no solo como parte de la búsqueda de

eventos adversos derivados de la farmacoterapia, pues en muchas ocasiones puede ser el resultado del compromiso hepático primario por las diferentes enfermedades autoinmunes sistémicas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Mackay IR, Taft LJ, Cowling DC. Lupoid hepatitis and the hepatic lesions of systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 1959;1:65-9.
- Harvey AM, Shulman LE, Tumulty PA, Conley CL, Schoenrich EH. Systemic lupus erythematosus: review of the literature and clinical analysis of 138 cases. *Med*. 1954;33:291-437.
- Dubouis EL, Tuffanelli DL. Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus: computer analysis of 520 patients. *JAMA*. 1964;190:104-11.
- Runyon BA, LaBrecque DR, Anuras R. The spectrum of liver disease in systemic lupus erythematosus. Report of 33 histologically-proved cases and review of the literature. *Am J Med*. 1980;69(2):187-94.
- Abraham S. Hepatic manifestations of autoimmune rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2004 Feb 1 [citado 5 Oct 2013];63(2):123-9. Disponible en: <http://ard.bmj.com/cgi/doi/10.1136/ard.2002.001826>
- Gibson T, Myers A. Subclinical liver disease in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2002;8:752-9.
- Miller M, Urowitz M, Gladman D. The liver in systemic lupus erythematosus. *Q J Med*. 1984;53:752-9.
- Schlenker C, Halterman T, Kowdley K V. Rheumatologic disease and the liver. *Clin Liver Dis* [Internet]. Elsevier Ltd; 2011;15(1):153-64. [citado 5 Oct 2013] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21111998>
- Piga M, Vacca A, Porru G, Cauli A, Mathieu A. Liver involvement in systemic lupus erythematosus: incidence, clinical course and outcome of lupus hepatitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(4):504-10.
- Piga M, Vacca a, Porru G, Garau P, Cauli a, Mathieu a. Two different clinical subsets of lupus hepatitis exist. Mimicking primary autoimmune liver diseases or part of their spectrum? *Lupus* [Internet]. 2011;20(13):1450-1. [citado 11 Nov 2013]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21951946>
- Khalifa M, Benjazia E, Rezgui A, Ghannouchi N, Alaoua A, Braham A, et al. Lupus hepatitis: a case series of 12 patients. *Rev Med Interne*. 2011;32:347-9.
- Ru-hua Z, Jin-hui W, Shu-bing W, Jie C, Wei-ming G, Min-hu C. Clinical and immunopathological features of patients with lupus hepatitis. 2013;126(2):260-6.
- Toubi E, Shoefeld Y. Clinical and biological aspects of anti-P-ribosomal protein autoantibodies. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2007;6(3):119-25. [citado 5 Oct 2013]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17289545>
- Nagai T, Arinuma Y, Yanagida T, Yamamoto K, Hirohata S. Anti-ribosomal P protein antibody in human SLE up-regulates the expression of proinflammatory cytokines by human peripheral blood monocytes. *Arthritis Rheum*. 2005;52:847-55.
- Koren E, Schnitz W, Reichlin M. Concomitant development of chronic active hepatitis and antibodies to ribosomal P proteins in a patient with SLE. *Arthritis Rheum*. 1993;36:1325-8.
- Hofman S, Johnson G, Zimmerman H. Apparent hepatic dysfunction in lupus erythematosus. *Arch Intern Med*. 1955;95:669-76.
- Liberal R, Grant CR, Longhi MS, Mieli-Vergani G, Vergani D. Diagnostic criteria of autoimmune hepatitis. *Autoimmun Rev* [Internet]. Elsevier B.V.; 2014 13(4-5):435-40. [citado 24 Oct 2014]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24418295>
- Ebert EC, Hagspiel KD. Gastrointestinal and hepatic manifestations of rheumatoid arthritis. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2011;56(2):295-302. [citado 19 Oct 2013]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21203902>
- Fernades L, Sullivan S, McFarlane I. Studies on the frequency and pathogenesis of liver involvement in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1979;38:501-6.
- Gerster JC, Epiney J, Fehr BK, Artmann G, Velvart M. 198 *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1968;3:198-200.
- Cockel R, Kendall MJ, Becher JF, Hawkins CF. Serum biochemical values in rheumatoid disease. *Ann Rheum Dis*. 1971;30:166-70.
- Lowe JR, Pickup ME, Dixon JS, Leatham PA, Rhind VM, Wright V, et al. Gamma glutamyl transpeptidase levels in arthritis: a correlation with clinical and laboratory indices of disease activity. *Ann Rheum Dis*. 1978;37:428-31.
- Ruderman EM, Crawford JM, Maier A, Liu JJ, Gravalles EM, Weinblatt ME. Histologic liver abnormalities in an autopsy series of patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1997;36:210-3.
- Buskila D. Hepatitis C associated arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2000;12:295-9.
- Takahashi A, Abe K, Yokokawa J, Iwadata H, Kobayashi H, Watanabe H, et al. Clinical features of liver dysfunction in collagen diseases. *Hepatol Res*. 2010;40(11):1092-7.
- Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: international autoimmune hepatitis group. *Hepatology*. 1993;18:998-1005.
- Blendis LM, Ansell ID, Jones KL, Hamilton E, Williams R. Liver in Felty's syndrome. *Br Med J*. 1970;1(5689):131-5.
- Blendis LM, Lovell D, Barnes CG, Ritland S, Cattani D, Vesin P. Oesophageal variceal bleeding in Felty's syndrome associated with nodular regenerative hyperplasia. *Ann Rheum Dis*. 1978;37:183-6.
- Taccione FS, Lucidi V, Donckier V, Bourgeois N, Decaux G, Vandergheynst F. Fulminant hepatitis requiring MARS and liver transplantation in a patient with Still's disease. *Eur J Intern Med*. 2008;19:e26-8.
- D'Ángelo WA, Fries JF, Masi AT, Shulman LE. Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma): a study of 58 autopsy cases and 58 matched controls. *Am J Med*. 1969;46:428-40.
- Tuzzanelli DL, Winklemann RK. Systemic scleroderma: a clinical study of 727 cases. *Arch Dermatol*. 1961;84:359-71.
- Shoji I, Takagi T, Kasukawa R. Anti-centromere antibody and CREST syndrome in patients with primary biliary cirrhosis. *Intern Med*. 1992;31(12):1348-55.

33. Laurie B, Novis B, Silber W, Botha J, Marks I. CREST syndrome and nodular transformation of the liver-a case report. *Gastroenterology*. 1973;(64):457-61.
34. Cadranel JF, Grippon P, Gargot D, Opolon P. CREST syndrome: nodular regenerative hyperplasia of the liver and primary biliary cirrhosis an overlap syndrome? *Gut*. 1990;31(4):483-4.
35. McMahon RF, Babbs C, Warnes TW. Nodular regenerative hyperplasia of the liver, CREST syndrome and primary biliary cirrhosis: an overlap syndrome? *Gut* [Internet]. 1989;30(10):1430-3. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1378437&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
36. Marie I, Levesque H, Tranvouez JL, François A, Riachi G, Cailleux N, et al. Autoimmune hepatitis and systemic sclerosis: a new overlap syndrome? *Rheumatol*. 2001;40(1):102-6.
37. Fraile G, Rodriguez-Garcia, Moreno A. Primary sclerosing cholangitis associated with systemic sclerosis. *Postgr Med J*. 1991;(67):189-92.
38. Shah AA, Wigley FM. Often forgotten manifestations of systemic sclerosis. 2008;34:221-38.
39. Christiansson J. Corneal changes in a case of hepatitis. *Acta Ophthalmol*. 1954;(32):161.
40. Kaplan MI, Ike RW. The liver is a common non-exocrine target in primary Sjogren's syndrome: a retrospective review. *BMC Gastroenterol*. 2002;(2):21-30.
41. Csepregi A, Szodoray P, Zeher M. Do autoantibodies predict autoimmune liver disease in primary Sjogren's syndrome? Data of 180 patients upon a 5 year follow-up. *Scand J Immunol*. 2002;(56):623-9.
42. Skopouli FN, Barbatis C, Moutsopoulos HM. Liver involvement in primary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol*. 1994;(33):745-8.
43. Zurgil N, Bakimer R, Moutsopoulos M. Antimitochondrial (pyruvate dehydrogenase) antibodies in autoimmune rheumatic diseases. *J Clin Immunol*. 1992;(12):201-9.
44. Tokuno T, Takahashi H, Suzuki C, Yamamoto M, Naishiro Y, Sugaya A, et al. Analysis of B-cell clonality in the hepatic tissue of patients with Sjogren's syndrome. *Scand J Rheumatol*. 2003;32:268-72.
45. Ramos-Casals M, Loustaud-Ratti V, De Vita S, Zeher M, Bosch JA, Toussiro E, et al. Sjögren syndrome associated with hepatitis C virus: a multicenter analysis of 137 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84:81-9.
46. S Ebert F EC. AT Gastrointestinal and hepatic manifestations of Sjogren syndrome. *JT J Clin Gastroenterol* [Internet]. D 2012;46(1):25-30. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22157220>
47. Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Cervera R, Rosas J, Trejo O, de la Red G, et al. Hepatitis C virus infection mimicking Sjogren syndrome. A clinical and immunologic description of 35 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2001;80(1):1-8.
48. Loustaud-Ratti V, Riche A, Liozon E, Labrousse F, Soria P, Rogez S, et al. Prevalence and characteristics of Sjogren's syndrome or sicca syndrome in chronic hepatitis C virus infection: a prospective study. *J Rheumatol*. 2001;(28):2245.
49. Smith DH, Spencer DG, Allam BF, Farish E, Borland WW. Serum alkaline phosphatase in ankylosing spondylitis. *J Clin Pathol*. 1979;32(8):853-4.
50. Robinson AC, Teeling M, Casey EB. Hepatic function in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 1983;42(5):550-2.
51. Sheehan NJ, Slavin B, Kind PR, Al E. Increased serum alkaline phosphatase activity in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 1983;42(5):563-5.
52. De Santis M, Crotti C, Selmi C. Liver abnormalities in connective tissue diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2013;27(4):543-51. [citado 4 Nov 2013]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24090941>
53. Rostom A, Goldkind L, Laine L. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hepatic toxicity: a systematic review of randomized controlled trials in arthritis patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3(5):489-98.
54. Anelli MG, Scioscia C, Grattagliano I, Lapadula G. Old and new antirheumatic drugs and the risk of hepatotoxicity. *Ther Drug Monit* [Internet]. 2012;34(6):622-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23128910>
55. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyoy J, Finney C, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;59(6):762-84.
56. Visser K, Katchamart W, Loza E, Martinez-Lopez JA, Salliot C, Trudeau J, et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(7):1086-93.
57. Kremer JM, Kaye GI, Kaye NW, Ishak KG, Axiotis CA. Light and electron microscopic analysis of sequential liver biopsy samples from rheumatoid arthritis patients receiving long-term methotrexate therapy. Follow up over long treatment intervals and correlation with clinical and laboratory variables *Arthritis Rheum*. 1995;38(9):1194-203.
58. Emery P, Breedveld FC, Lemmel EM, Kaltwasser JP, Dawes PT, Gömör B, et al. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39(6):655-65.
59. Alcorn N, Saunders S, Madhok R. Benefit-risk assessment of Leflunomide: an appraisal of Leflunomide in rheumatoid arthritis 10 years after licensing. *Drug Saf*. 2009;(32):1123-34.
60. de Abajo FJ, Montero D, Madurga M, García Rodríguez LA. Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population based case-control study. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;58(1):71-80.
61. Suissa S, Ernst P, Hudson M, Bitton A, Kezouh A. Newer disease-modifying antirheumatic drugs and the risk of serious hepatic adverse events in patients with rheumatic arthritis. *Am J Med*. 2004;117(2):87-92.
62. Mancini S, Amorotti E, Vecchio S, Ponz de Leon M, Roncucci L. Infliximab-related hepatitis: discussion of a case and review of the literature. *Intern Emerg Med*. 2010;5(3):193-200.
63. Furst DE, Keystone EC, Braun J, Breedveld FC, Burmester GR, De Benedetti F, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2011;70 Suppl 1:i2-36.
64. Mahamid M, Paz K, Reuven M, Safadi R. Hepatotoxicity due to tocilizumab and anakinra in rheumatoid arthritis: two case reports. *Int J Gen Med*. 2011;4:657-60.
65. Viganò M, Degasperis E, Aghemo A, Lampertico P, Colombo M. Anti-TNF drugs in patients with hepatitis B or C virus infection: safety and clinical management. *Expert Opin Biol Ther* [Internet]. 2012;12:193-207. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22188392>.
66. Zylberberg H, Rimaniol AC, Pol S, Masson A, De Groote D, Berthelot P, et al. Soluble tumor necrosis factor receptors in chronic hepatitis C: a correlation with histological fibrosis and activity. *J Hepatol*. 1999;30(2):185-91.
67. Zein N. Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus infection: a phase II randomized, double blind, placebo-controlled study. *J Hepatol*. 2005;(42):315-22.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

Santaló, M., Guindo, J., & Llanos, O. (2016). Marcadores biológicos de necrosis miocárdica. *Rev Esp Cardiol*, 56(7), 703–720.

Marcadores biológicos de necrosis miocárdica

Miguel Santaló Bel^a, Josep Guindo Soldevila^b y Jordi Ordóñez Llanos^c

^aComplejo de Urgencias, Emergencias y Críticos. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Universidad Autónoma. Barcelona. ^bServicio de Cardiología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Universidad Autónoma. Barcelona. ^cServicio de Bioquímica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Universidad Autónoma. Barcelona. España.

La aparición de los nuevos marcadores biológicos de daño miocárdico, especialmente troponinas y mioglobina, ha supuesto un notable avance en el manejo de los pacientes con síndrome coronario agudo.

Entre los marcadores biológicos de daño miocárdico destacan de manera especial las troponinas cardíacas (TnTc o TnIc), por su cardioespecificidad, y la mioglobina, por su combinación de sensibilidad y precocidad diagnóstica. El análisis seriado y el uso combinado de ambos marcadores permite cubrir las necesidades diagnósticas, pronósticas y de indicación terapéutica del síndrome coronario agudo. Sin embargo, a pesar sus indudables ventajas, hay que enfatizar la importancia de conocer sus limitaciones e interpretar sus resultados teniendo siempre muy en cuenta el contexto clínico de paciente.

Palabras clave: *Síndrome coronario agudo. Troponina. Mioglobina.*

Biological Markers of Myocardial Necrosis

New biological markers of myocardial injury have improved the management of patients with acute coronary syndromes.

Among these markers, the most relevant are the cardiac troponins (troponin I and troponin T) because of their cardioespecificity, and myoglobin because of its combination of diagnostic sensitivity and usefulness for an early diagnosis. The serial analysis and combined use of both markers fulfill all diagnostic and prognostic requirements, and are helpful in indicating therapeutic strategies for acute coronary syndromes. However, these markers also have limitations, and their concentrations should always be interpreted in the light of the patient's clinical status.

Key words: *Acute coronary syndromes. Troponin. Myoglobin.*

Full English text available at: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares son, en nuestro país, la primera causa de muerte, tanto en varones como en mujeres. Aparte de este hecho, ocasionan una elevada morbilidad, por lo que su importancia socio-sanitaria (necesidad de utilización de recursos clínicos y terapéuticos costosos y de limitada disponibilidad) y socioeconómica (causa de incapacidades transitorias o permanentes, invalideces, etc.) es notable. Entre las enfermedades cardiovasculares, la cardiopatía isquémica es la primera causa de muerte en varones y la segunda en mujeres. Muchas de estas muertes coronarias se producen en la fase de descompensación de la enfermedad arterioesclerótica coronaria que conocemos como síndrome coronario agudo (SCA).

La gravedad del SCA y, en consecuencia, la morbimortalidad asociada al mismo depende, de manera muy importante, de que durante el mismo se produzca o no necrosis miocárdica. Para el diagnóstico de la necrosis miocárdica, la sintomatología clínica y los hallazgos electrocardiográficos son importantes, pero en numerosas ocasiones el diagnóstico de certeza se basa en los resultados del análisis de marcadores biológicos de la misma.

Hasta hace una década, la medida de los marcadores biológicos de necrosis miocárdica se limitaba a la valoración de la actividad catalítica de la creatinina total (CK) o la de su isoenzima más cardioespecífica, la creatinina MB (CK-MB). Sin embargo, ninguno de estos dos marcadores clásicos satisface de manera adecuada la especificidad diagnóstica que las nuevas necesidades clínicas han ido requiriendo con el tiempo.

Desde principios de los años noventa, el panel de marcadores biológicos de necrosis miocárdica ha variado notablemente. En esas fechas se desarrollaron los inmunoanálisis, que permitían medir de forma rápida la concentración de CK-MB o mioglobina y, por

Correspondencia: Dr. J. Guindo Soldevila.
Unidad Coronaria. Servicio de Cardiología.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Universitat Autònoma de Barcelona.
Avda. Sant Antoni Maria Claret, 167. 08025 Barcelona. España.
Correo electrónico: jguindos@hotmail.com

tanto, eran aplicables al diagnóstico inmediato del SCA. En estas mismas fechas, también se evaluó la medida de las isoformas de las isoenzimas CK para el diagnóstico de la necrosis miocárdica (especialmente las de CK-MB), cuya aportación en términos de precocidad diagnóstica fue muy importante, aunque no así en cuanto a especificidad diagnóstica. De forma simultánea se empezaban a conocer los primeros métodos que permitían medir las isoformas cardíacas de las troponinas T e I. Los resultados que se obtenían en el SCA crearon dudas en cuanto a su especificidad. Sin embargo, en la actualidad estas dudas están totalmente resueltas y se puede afirmar que la medida de las troponinas cardíacas constituye el pilar diagnóstico sobre el que se apoya la gestión clínica, la estratificación del riesgo y el tratamiento de muchos SCA.

Tan notable ha sido el papel de las troponinas cardíacas en la evaluación del SCA que en el año 2000, de forma conjunta, la European Society of Cardiology y el American College of Cardiology, basándose en las guías que en 1999 había desarrollado la National Academy of Clinical Biochemistry norteamericana, redefinieron el infarto de miocardio. En esta redefinición, los marcadores bioquímicos aún adquieren mayor relevancia que en la anteriormente formulada en 1971 por la organización mundial de la salud (OMS, 1971).

Aunque de acuerdo con lo expuesto parecería claro que la medida de la troponina cardíaca sería resolutoria al 100% para la identificación de la necrosis miocárdica en el SCA, existen problemas de carácter metodológico que deben ser conocidos y tenidos en cuenta para la correcta evaluación de estos marcadores biológicos.

La presente revisión pretende ser una recopilación de los aspectos bioquímicos, metodológicos y clínicos más importantes del papel actual de los marcadores de necrosis miocárdica, en el contexto de la nueva definición de infarto de miocardio.

MARCADORES BIOLÓGICOS DE NECROSIS MIOCÁRDICA

Liberación de moléculas desde el miocardio necrosado

Entre los constituyentes que se liberan desde la célula en situación de isquemia-necrosis, aquellos que se hallan disueltos en el citoplasma y son de menor tamaño son los que más fácilmente acceden a la circulación; por ello, son los marcadores más precoces de lesión celular. Estos marcadores son los iones y algunos metabolitos como, por ejemplo, el lactato. Dada la ubicuidad de su distribución tisular, la llegada al plasma de metabolitos intracelulares, como el lactato, no puede ser interpretada como específica de lesión cardíaca. Si esta lesión persiste, se difundirán desde la célula lesionada macromoléculas citoplasmáticas, la mayor parte de naturaleza enzimática con una mejor

cardioespecificidad, como la creatincinasa, la lactato deshidrogenasa, la aspartato aminotransferasa o la mioglobina. Si persiste la lesión celular y tiene lugar la necrosis, se difundirán al plasma las macromoléculas estructurales. A pesar de algunas controversias, se considera que la detección, incluso en pequeñas cantidades, de proteínas ligadas a estructuras intracelulares (mitocondrias, núcleo, complejo contráctil celular) es siempre indicativa de necrosis irreversible.

La probabilidad de que un marcador cardíaco sea positivo en un paciente con necrosis miocárdica depende de sus propiedades de liberación celular y de su aclaramiento plasmático, del tiempo que haya transcurrido entre su medida y el inicio de la lesión miocárdica y de las características (especialmente, de la sensibilidad analítica y de la imprecisión) del análisis utilizado para su medida. La elevación en sangre de los marcadores de necrosis miocárdica sensibles y específicos no indica la patogenia que ha originado el proceso. En el contexto clínico de una isquemia aguda, la elevación de un marcador sensible y específico por encima de su límite de referencia identifica la existencia de un infarto agudo de miocardio (IAM) (véase más adelante la redefinición del IAM). Una elevación de marcadores cardioespecíficos en ausencia de cardiopatía isquémica obliga a buscar otros mecanismos patogénicos de necrosis miocárdica o a descartar una supuesta falsa positividad (tabla 1).

Papel de los marcadores biológicos en la identificación de la necrosis miocárdica

Los marcadores biológicos de daño miocárdico han desempeñado un papel fundamental en el diagnóstico, pronóstico y estratificación de riesgo de los pacientes

TABLA 1. Causas posibles de aumento de la concentración de troponina cardíaca

Infarto de miocardio
Traumatismos
Contusión miocárdica
Marcapasos
Cirugía cardíaca
Insuficiencia cardíaca
Miocardopatía hipertensiva
Hipotensión
Taqui- o bradiarritmia agudas
Embolismo pulmonar
Miocardopatía asociada a insuficiencia renal aguda
Diabetes mellitus
Coma mixedematoso
Miocarditis
Postangioplastia
Sepsis
Amiloidosis
Enfermedad neurológica aguda

TABLA 2. Características de los principales marcadores bioquímicos de necrosis miocárdica

Características totales	CK total	CK-MBa	CK-MBm	MIO	TnT	TnI
Practicabilidad	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Disponibilidad de métodos	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Tiempo analítico corto	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Especificidad elevada	No	No	No	No	Sí	Sí
Sensibilidad micro-IAM	No	No	No	No	Sí	Sí
Sensibilidad precoz IAM	No	No	No	Sí	No	No
Sensibilidad tardía IAM	No	No	No	No	Sí	Sí
Económico	Sí	Sí	No	No	No	No
Disponibilidad en POC	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí

CK: creatincinasa; CK-MBa y CK-MBm: actividad catalítica y concentración máscica de creatincinasa, respectivamente; MIO: mioglobulina; TnT y TnI: isoformas cardíacas de las troponinas T e I; POC: sistemas Point of Care.

con SCA. Hasta muy recientemente, el diagnóstico del IAM se ha basado en la existencia de al menos dos de los 3 criterios siguientes, establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1971¹: dolor torácico de características isquémicas, alteraciones electrocardiográficas sugestivas, aumento en plasma o suero de la actividad catalítica de la CK o la CK-MB. Sin embargo, una proporción significativa de pacientes con IAM presentan una sintomatología clínica atípica, o incluso no presentan síntomas sugestivos de isquemia miocárdica². Por otra parte, aunque es indiscutible la utilidad del electrocardiograma (ECG) en el diagnóstico de los SCA, existe un 30% de pacientes con IAM que presentan trazados electrocardiográficos que podrían caer dentro de la normalidad o con alteraciones no diagnósticas o difícilmente interpretables que dificultan su diagnóstico³. Por este motivo, la medida de los marcadores biológicos de necrosis miocárdica ha sido y sigue siendo básica para el diagnóstico del IAM.

Los marcadores biológicos, aunque muy útiles para establecer el diagnóstico definitivo de IAM, aún presentan 2 inconvenientes:

1) Sólo identifican a los pacientes con necrosis miocárdica de entre el conjunto de pacientes con SCA. A pesar de que se están desarrollando y validando metodologías capaces de identificar la isquemia miocárdica, no es posible todavía su utilización en la práctica clínica⁴⁻⁶. Por tanto, el diagnóstico de angina inestable (AI) sigue siendo exclusivamente clínico y está sujeto a todas las limitaciones antes mencionadas, por lo que, en muchas ocasiones, para su correcta identificación es necesario inducir la isquemia a través de pruebas de provocación controladas.

2) Necesitan un tiempo mínimo de evolución para poder ser detectados como anormalmente elevados. Sin embargo, la morbilidad en los SCA disminuye en relación directa a la precocidad con que se inicia su tratamiento. Por ello, es necesario el desarrollo de nuevos marcadores o estrategias que evidencien la ne-

crosis e, idealmente, la isquemia miocárdica con la máxima precocidad.

Desde 1954, cuando se utilizó por primera vez la medida de la actividad de la aspartato aminotransferasa (AST) para la evaluación de la necrosis miocárdica, hasta la actualidad, el número de marcadores biológicos de la misma se ha incrementado de forma notable. Históricamente se ha evolucionado desde marcadores poco sensibles e inespecíficos hasta los actuales, que permiten reconocer las necrosis miocárdicas de pequeña extensión. Como se ha mencionado anteriormente, si bien es cierto que aún no se puede reconocer la etapa previa a la necrosis miocárdica mediante marcadores biológicos de isquemia, los nuevos marcadores (medida de la concentración de troponinas cardíacas, mioglobina o CK-MB) permiten cubrir una parte importante de las necesidades clínicas en la evaluación, diagnóstico, estratificación de riesgo y guía para la terapéutica del SCA. A continuación se analizarán las características principales de los más utilizados en la práctica habitual.

Existen diversos marcadores biológicos de necrosis miocárdica, con distintas propiedades y diferente valor semiológico. Todos ellos son proteínas; los que más se utilizan o han sido utilizados en la clínica son de naturaleza enzimática, como la creatincinasa total (CK) y su isoenzima cardíaca (CK-MB), y las isoformas de la CK-MM (CK-MM₁, CK-MM₂ y CK-MM₃) y la CK-MB (CK-MB₂ y CK-MB₁), y no enzimáticas, como las troponinas T e I cardíacas (TnTc, TnIc) y la mioglobina. Las características de estos marcadores, excluidas las isoformas de CK-MM y CK-MB, se resumen en las tablas 2 y 3.

Marcadores biológicos «clásicos»

Creatincinasa total

Hasta la disponibilidad de otros marcadores, la CK total ha sido el marcador biológico más utilizado para

TABLA 3. **Ventajas, inconvenientes y recomendaciones para el uso de los principales marcadores de necrosis miocárdica**

Marcador	Ventajas	Inconvenientes	Recomendación
CK total	Rapidez analítica Disponibilidad analítica Capacidad de detección del reinfarto precoz	Escasa cardioespecificidad Escasa sensibilidad Poco útil para predecir riesgo cardiovascular	Recomendable sólo si no se dispone de la medida de concentración de CKMB o troponinas
CK-MB (actividad)	Rapidez analítica Disponibilidad analítica Capacidad de detección del reinfarto precoz	Escasa cardioespecificidad, pero mejor que CK total Escasa sensibilidad Poco útil para predecir riesgo cardiovascular	Recomendable sólo si no se dispone de la medida de concentración de CK-MB o troponinas
CK-MB (masa)	Rapidez analítica Disponibilidad analítica Capacidad de detección del reinfarto precoz	Escasa cardioespecificidad, pero mejor que CK total Escasa sensibilidad Poco útil para predecir riesgo cardiovascular	Usar como alternativa si no se dispone de troponinas
Mioglobina	Rapidez analítica Disponibilidad analítica Capacidad de detección precoz del infarto Capacidad de detección de la reperfusión Disponibilidad de sistemas tipo POC	Poca cardioespecificidad Poca sensibilidad global en el infarto (no detecta infartos poco extensos) Poco útil para predecir riesgo cardiovascular	No utilizar como único marcador
Troponinas	Rapidez analítica Disponibilidad analítica Mejor sensibilidad diagnóstica Cardioespecificidad Capacidad de predicción de riesgo cardiovascular Disponibilidad de los sistemas tipo POC Útil para guiar terapéuticamente	Escasa «introducción» en la práctica diaria Poca sensibilidad en el infarto muy precoz (< 3 h) Utilidad limitada para detectar reinfarto	Útil como marcador único Su medida debe ajustarse a las recomendaciones actuales

el diagnóstico de las alteraciones miocárdicas y del musculoesqueleto. Actualmente, aún tiene un papel relevante en el seguimiento del infarto de miocardio en su fase subaguda. La CK (cuyo peso molecular es de 85 kDa) es una enzima con distribución prácticamente universal en todos los tejidos, ya que cataliza una reacción de transferencia de energía, como la fosforilación de la creatina a creatina fosfato. En la célula se localiza sobre todo en el citoplasma. La CK se localiza preferentemente en la musculatura estriada; por ello, sus valores de referencia dependen de la masa muscular y son superiores en varones que en mujeres. En la necrosis miocárdica, la actividad catalítica de la CK ya puede detectarse aumentada por encima de su límite superior de referencia a partir de las 4-6 h del inicio de la sintomatología. La CK total no es una molécula cardioespecífica y sus intervalos de referencia varían, como se ha comentado con la masa muscular, pero también con la edad (disminuyen al aumentar la misma), raza (su actividad es más elevada en la raza negra) y actividad física (aumenta tras su práctica, en relación directa con su duración e intensidad, e inversa con el grado de entrenamiento previo)⁷. Además, la CK puede elevarse en una gran variedad

de condiciones patológicas^{8,9}, sin que exista necrosis miocárdica.

Creatincinasa MB (CK-MB)

Las isoenzimas representan adaptaciones especializadas de las enzimas en diferentes células y tejidos. Las isoenzimas de la CK están constituidas por agrupaciones de monómeros. Existen tres isoenzimas de la CK, cada una compuesta de dos monómeros, M y B, que se agrupan en dímeros, para constituir la enzima funcional. La CK-MM (homodímero del monómero M) se localiza sobre todo (el 95% del total de CK es CK-MM) en el músculo estriado esquelético, y la CK-MB (heterodímero de los monómeros M y B) abunda más en el miocardio (se ha descrito que hasta el 20% del total de CK en el miocardio enfermo es CK-MB, aunque esta proporción es menor en el miocardio sano)¹⁰. Existe una tercera isoenzima, el homodímero del monómero B, la CK-BB, que se localiza preferentemente en el sistema nervioso central y el intestino¹¹. De acuerdo con lo anterior, la CK-MB constituye la isoenzima más cardioespecífica de las que forman parte de la llamada CK total. No obstante, la CK-MB

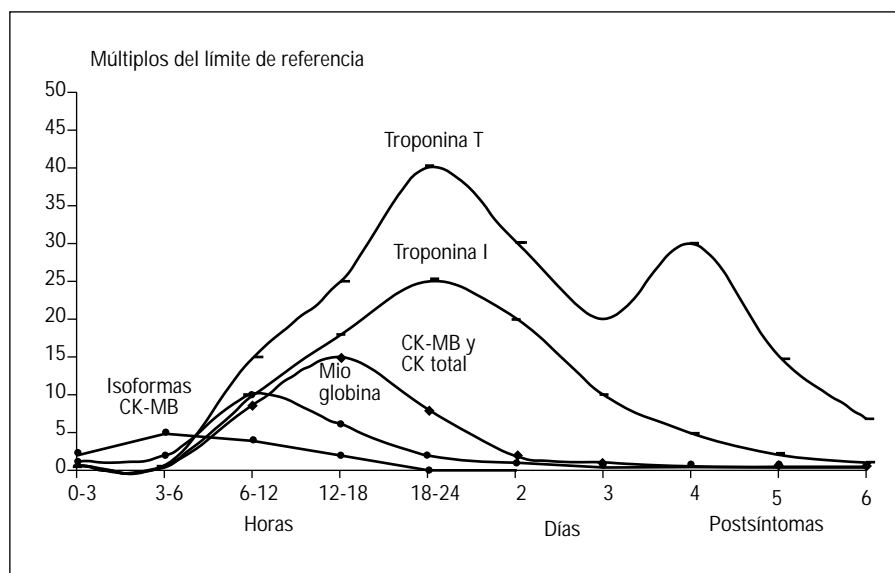


Fig. 1. Evolución temporal de los marcadores bioquímicos de necrosis miocárdica postinfarto de miocardio.

también se encuentra en una escasa proporción en el músculo esquelético (aproximadamente el 5% de toda la actividad CK es CK-MB), aunque esta proporción puede elevarse en determinadas condiciones fisiológicas (ejercicio físico extremo, p. ej. en corredores de maratón) o patológicas (miopatías genéticas o secundarias)^{8,12} e, incluso, en determinadas enfermedades extramusculares, como algunas neoplasias^{8,13}. Por estos motivos, la presencia de un «ruido de fondo», fisiológico o patológico, extramiocárdico, de la actividad catalítica circulante de la CK-MB en el plasma de individuos sanos limita su valor semiológico en la evaluación de la necrosis miocárdica. Otra importante limitación al valor semiológico de la medida de CK-MB son las interferencias *in vivo* o *in vitro* de los métodos de medida de su actividad catalítica; como resultado de las mismas, esta actividad catalítica puede aumentar falsamente. Las macrocinastas¹⁴ o las cinastas inespecíficas, al provocar este falso incremento de la actividad catalítica plasmática de CK-MB, pueden producir valores de CK-MB compatibles con un infarto de miocardio en pacientes no afectados por éste.

Una forma sencilla de mejorar la cardioespecificidad de la medida de CK-MB es expresar sus resultados como cociente sobre la actividad catalítica total de la CK circulante. De esta manera, un valor plasmático que sobrepase la proporción de CK-MB habitualmente hallada en el músculo esquelético puede considerarse como indicativo de liberación de la isoenzima desde el miocardio. No obstante, esta razón CK-MB/CK total también dista de ofrecer la combinación de sensibilidad y especificidad diagnóstica actualmente necesarias para el diagnóstico del infarto de miocardio.

La mayor parte de estos problemas metodológicos asociados a la medida de la actividad catalítica de la CK-MB han sido solventados por la medida de su con-

centración de masa. Por este motivo, y también por su superior sensibilidad y precisión analítica, los inmunoanálisis para medir la concentración de masa de la CK-MB han desplazado la medida de su actividad catalítica. Los valores de concentración masa de CK-MB varían dependiendo del inmunoanálisis utilizado para su medida, aunque se está desarrollando un estándar internacional que permitirá la transferibilidad de resultados entre diferentes métodos. Es recomendable, pues, obtener valores de referencia de la concentración másica de CK-MB en cada laboratorio. Al igual que para la medida de la actividad catalítica, la razón concentración de CK-MB/actividad catalítica total de CK mejora su cardioespecificidad¹⁵.

La actividad/concentración de CK-MB puede detectarse aumentada en el plasma a partir de las 4-6 h del inicio de los síntomas de IAM, y permanece elevada hasta las 24-36 h del inicio de los síntomas¹⁶⁻¹⁸ (fig. 1). Debido a esta rápida elevación y descenso, la CK-MB puede utilizarse para detectar un reinfarcto ulterior. Del mismo modo que la mioglobina y la CK, la medida de la concentración masa de la CK-MB tiene la limitación de su insuficiente cardioespecificidad ya que, aunque está exenta de las interferencias metodológicas de la medida de la actividad catalítica, su concentración plasmática puede aumentar en las mismas condiciones que las mencionadas para la medida de la actividad catalítica, sin que exista lesión miocárdica⁹. Al no ser un marcador precoz de necrosis miocárdica, la determinación en el momento del ingreso es normal en el 35-50% de pacientes con IAM^{19,20}. Hasta el desarrollo de los más recientes marcadores de necrosis miocárdica, la CK-MB ha desempeñado un papel crítico en el diagnóstico del IAM basado en los criterios de la Organización Mundial de la Salud. Esencialmente, a pesar de sus limitaciones, la CK-MB ha sido el «pa-

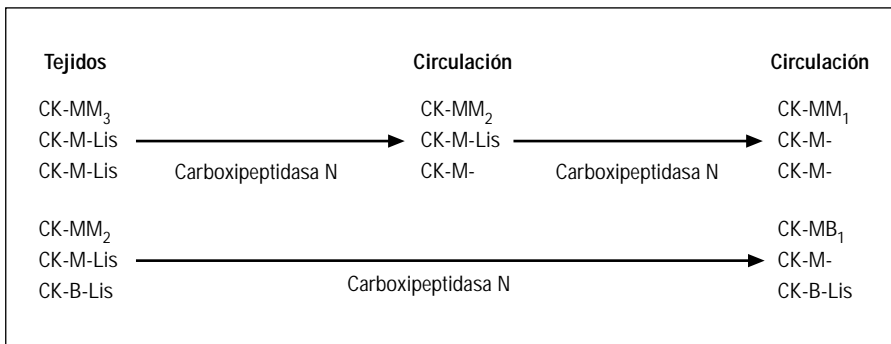


Fig. 2. Generación de isoformas CK-MM y CK-MB *in vivo*.

trón oro» frente al cual se han comparado los otros marcadores bioquímicos de necrosis miocárdica.

Isoformas de la CK-MB

Las isoformas de CK-MM y CK-MB son el resultado de modificaciones postranscripcionales de las enzimas de la CK, que conservan la actividad catalítica de la enzima, pero difieren en su masa molecular y en otras propiedades fisicoquímicas²¹. En el músculo (cardíaco y esquelético) sólo existe una isoforma de CK-MM y de CK-MB (CK-MM₃ y CK-MB₂), que es la isoenzima codificada genéticamente. Tras la necrosis tisular, la CK-MM₃ y la CK-MB₂ son liberadas al plasma donde, por la acción de una carboxipeptidasa, son convertidas rápidamente la CK-MM₃ en CK-MM₂ y CK-MM₁ y la CK-MB₂ en CK-MB₁²² (fig. 2). En condiciones normales, las isoformas tisulares de CK-MM₃ y CK-MB₂ están en equilibrio con las isoformas plasmáticas (CK-MM₂-CK-MM₁ y CK-MB₁) y la razón entre ellas (CK-MM₃/CK-MM₁ y CK-MB₂/CK-MB₁) es próxima a 1,0. La conversión de las isoformas tisulares en isoformas plasmáticas es más rápida para CK-MB₂ que para CK-MM₃. Durante el IAM se libera una gran cantidad de CK-MB₂ desde el miocardio que no puede ser completamente transformada en CK-MB₁ en el plasma; en consecuencia, una razón de CK-MB₂/CK-MB₁ ≥1,5 tiene una elevada sensibilidad diagnóstica de la necrosis miocárdica, especialmente a las 0-6 h de evolución de la misma²³. La determinación de las isoformas de la CK-MB puede detectar cerca del 100% (92%) de las necrosis miocárdicas en las primeras 6 h de evolución del dolor torácico, aunque su valor semiológico más importante es su elevado valor predictivo negativo del IAM. En un estudio reciente, las isoformas de la CK-MB fueron los marcadores biológicos más sensibles (91%) en el diagnóstico precoz (< 6 h) del IAM en pacientes con dolor torácico atendidos en urgencias²⁴. Sin embargo, al igual que la CK total, la CK-MB y la mioglobina, las isoformas de CK-MB no son cardiospecíficas, al hallarse distribuidas por un igual en el músculo esquelético y miocárdico²⁵. Por otra parte, su medida resulta muy poco practicable y la interpretación de los resultados

obtenidos se hace con un alto grado de subjetividad. Todos estos inconvenientes justifican que, a pesar de su precocidad diagnóstica, la utilización de las medidas de isoformas de CK-MB (y CK-MM) en el diagnóstico habitual del IAM sea escasa.

Mioglobina

La mioglobina es una proteína de localización citoplasmática cuyo bajo peso molecular (18 kDa) le permite alcanzar rápidamente la circulación tras alteraciones moderadas de la permeabilidad celular. La mioglobina se libera precozmente tras el inicio del dolor torácico, pudiéndose detectar el aumento de sus concentraciones, en algunos casos, a partir de la primera o segunda hora de evolución del IAM. La mioglobina alcanza su máxima concentración en plasma entre las 6 y 12 h post-IAM, y desaparece de la circulación a las 12-24 h del mismo como consecuencia de su rápido aclaramiento renal. Antiguamente, la medida de mioglobina plasmática se realizaba mediante métodos de radioinmunoanálisis que imposibilitaban la obtención de resultados con suficiente rapidez para su uso en el diagnóstico urgente del IAM. En la actualidad, mediante el empleo de anticuerpos monoclonales aplicados a inmunoanálisis sin isótopos radiactivos puede medirse la mioglobina en minutos y, en consecuencia, utilizarse para el diagnóstico precoz del IAM²⁶. Sin embargo, la determinación de mioglobina presenta importantes limitaciones para este diagnóstico. Entre ellas, la principal es que tampoco existen diferencias estructurales entre la molécula expresada en el músculo miocárdico y en el esquelético, dado que existe un recambio normal de estas últimas células, así como una concentración basal de mioglobina (y del resto de moléculas que comparten estas propiedades) en el plasma que limita su cardiospecificidad y su precocidad diagnóstica. Esto, al igual que ocurre con el resto de moléculas no cardiospecíficas, limita su precocidad y sensibilidad diagnósticas (fig. 3). La mioglobina también se encuentra elevada en pacientes con insuficiencia renal por la disminución de su aclaramiento renal²⁷; por esta razón, su eficiencia diagnóstica en este tipo de

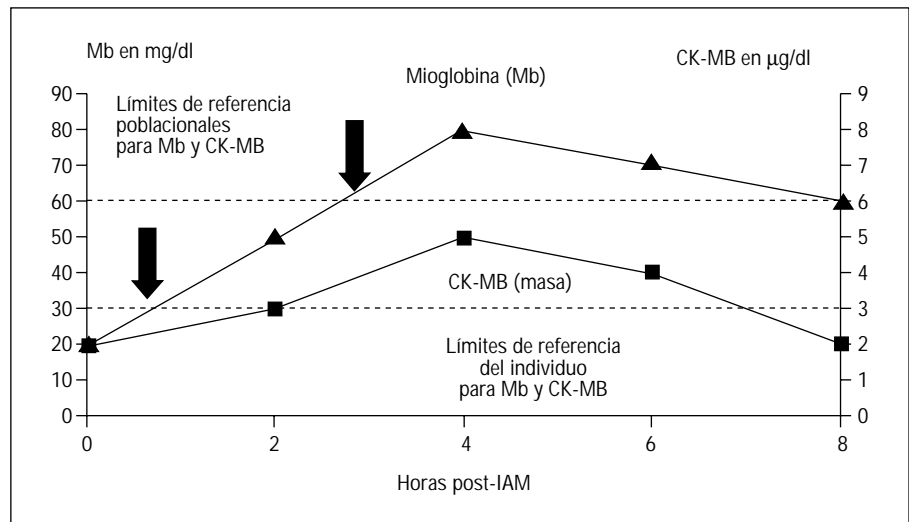


Fig. 3. El «ruido de fondo biológico» de los marcadores no cardiospecíficos limita su sensibilidad y precocidad diagnóstica de infarto.

pacientes con elevado riesgo de padecer necrosis miocárdica es baja²⁸. Finalmente, existen razones metodológicas que limitan su eficiencia diagnóstica, ya que no existe una única concentración que identifique, de manera consensuada, la necrosis miocárdica, y ésta varía dependiendo del método de medida utilizado.

La principal utilidad de la mioglobina reside en su elevada sensibilidad y valor predictivo negativo en las primeras horas del IAM^{29,30}. En consecuencia, midiendo la mioglobina puede descartarse eficazmente la necrosis miocárdica en las primeras 6 h del ingreso del paciente^{31,32}. No obstante, su escasa cardiospecificidad y su rápido aclaramiento renal hacen que su valor predictivo positivo sea escaso, y que un único valor aumentado no pueda utilizarse aisladamente en la toma de decisiones. Un incremento aislado de mioglobina en un paciente con ECG no

diagnóstico obliga a la determinación ulterior de otro marcador más cardiospecífico^{33,34}. Finalmente, la principal utilidad diagnóstica de la mioglobina, basada en su rápida liberación celular y llegada a la circulación, reside en la evaluación de la eficacia de la reperfusión coronaria tras un tratamiento trombolítico (fig. 4).

Nuevos marcadores biológicos. Troponinas

El complejo de la troponina se halla situado en el filamento fino del complejo tropomiosina de las células contráctiles. Existen tres diferentes troponinas que están codificadas por genes diferentes³⁵: la troponina C, que se une al calcio, la troponina I (TnI) o molécula inhibitoria, que previene la contracción muscular en ausencia de calcio, y la troponina T (TnT), que se une a la tropomiosina. Sólo la TnT y la

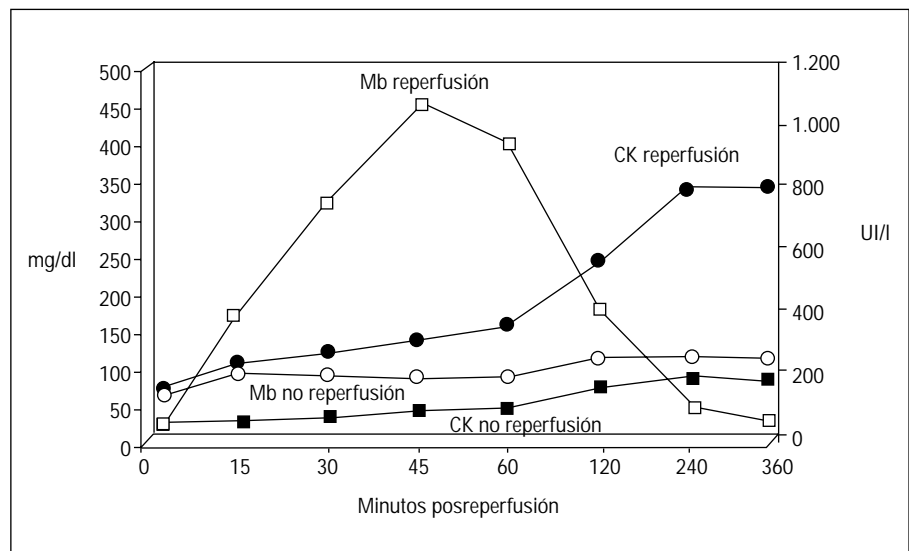


Fig. 4. Mioglobina: utilidad en la evolución de la reperfusión miocárdica.

TnI tienen interés en la práctica clínica, al poseer isoformas cardioespecíficas (TnTc y TnIc) con una secuencia de aminoácidos que permite distinguirlas inmunológicamente de las musculoesqueléticas.

A diferencia de la mioglobina y de las isoenzimas de CK, que están disueltas en el citoplasma celular, la mayor parte de la troponina está unida estructuralmente al complejo tropomiosina, aunque una pequeña proporción (el 6-8% de la TnTc y el 3-8% de la TnIc) también está disuelta en el citoplasma celular³⁶. El peso molecular de la troponina cardíaca (TnIc = 22 kDa; TnTc = 37 kDa) es semejante al de la CK-MB. Estos factores sugieren que, a pesar de ser una molécula predominantemente estructural, la fracción citoplasmática de la troponina debería liberarse de manera tan temprana como la CKMB. Este hecho se comprueba al analizar la cinética plasmática de los diferentes marcadores tras el IAM (fig. 1).

Ante un proceso de necrosis miocárdica, la troponina cardíaca se detecta en el plasma a partir de las 4-6 h del inicio de los síntomas reflejando, probablemente, la liberación temprana de su componente citoplasmático. La cinética de liberación de TnTc y TnIc es diferente. La TnTc tiene un máximo inicial a las 12 h de los síntomas, seguida de una meseta hasta las 48 h y un descenso gradual hasta los 10 días, que permite el diagnóstico subagudo del infarto; no obstante, la detección de concentraciones aumentadas en el plasma (que es variable entre los 7 y los 21 días) depende de la extensión del IAM³⁷. La TnIc presenta una dinámica semejante, pero con un máximo de menor magnitud³⁸ y un tiempo de retorno a la normalidad más corto que el de la TnTc pero que, al igual que ésta, depende de la extensión del IAM.

Límite de referencia para definir la necrosis miocárdica

En ausencia de necrosis miocárdica aguda o subaguda, la concentración de las troponinas cardíacas en el plasma debe ser indetectable; las escasas concentraciones detectadas en sujetos de referencia son atribuibles a «ruidos de fondo» metodológicos, y no a necrosis miocárdica. En consecuencia, y a diferencia del resto de marcadores biológicos de daño miocárdico, la medida de las isoformas cardíacas de la troponina es absolutamente cardioespecífica. Esta cardioespecificidad permite reconocer necrosis miocárdicas de tamaño reducido, las anteriormente denominadas «necrosis miocárdica mínimas», hecho que ha ampliado la capacidad diagnóstica de este marcador. Midiendo la troponina cardíaca puede reconocerse la existencia de infartos de miocardio en los pacientes con angina inestable clásica que no son reconocibles utilizando otros marcadores de necrosis miocárdica³⁹ e, incluso, daños miocárdicos existentes en el curso de enfermedades no cardíacas⁴⁰ que empeoran el pro-

nóstico vital de los pacientes. Sin embargo, el efecto de estos «ruidos de fondo» metodológicos, atribuibles a la elevada imprecisión analítica, asociada a la detección de muy bajas concentraciones de troponina cardíaca, constituye una causa de pérdida de sensibilidad diagnóstica de su medida. Además, los valores detectables en sujetos de referencia son variables método a método. En consecuencia, el tipo de troponina cardíaca que se mide y el método empleado para esta medida son fundamentales para la interpretación de los resultados obtenidos y la evaluación del valor semiológico de los mismos. Las recientes guías de diagnóstico del infarto de miocardio elaboradas por la European Society of Cardiology y la American College of Cardiology han definido las condiciones en que deben obtenerse los límites de referencia de troponina para definir la existencia de infarto de miocardio^{41,42}. Cualquier valor de troponina, obtenido en el contexto de un síndrome isquémico, que sea superior al percentil 99 de una población de referencia, definiría un IAM siempre que este valor se haya obtenido con una imprecisión analítica interserial no superior al 10%. Esta definición supone un reto para los fabricantes de análisis de troponina, que deberán intentar mejorar al máximo la imprecisión de los mismos. Al mejorar ésta, el límite de detección del IAM disminuirá y se incrementará la capacidad de reconocer la necrosis miocárdica de poca extensión. A este requisito en términos de imprecisión, el Committee on Standardization of Markers of Cardiac Damage de la International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) añade que, para evitar interferencias por posibles efectos no específicos, los límites de detección de los análisis deben ser, aproximadamente, 5 veces inferiores a los límites de decisión clínica obtenidos utilizando el criterio señalado con anterioridad⁴³.

Existe un único método para la medida de TnTc; por ello, los resultados obtenidos en diferentes laboratorios son homologables y el valor de referencia para definir necrosis miocárdica es único (recordando que este valor debe ser obtenido con imprecisiones inferiores al 10%). Para el caso de la TnIc, existen numerosos métodos (más de 10) que demuestran diferencias entre sí³⁷. Incluso un análisis desarrollado por un mismo fabricante presenta diferentes valores para definir la necrosis miocárdica cuando se aplica a distintos instrumentos. Los resultados de TnIc de diversos métodos no son, pues, homologables y, por tanto, no existe un único valor de referencia que defina necrosis miocárdica. A modo de ejemplo, este valor puede variar entre diferentes métodos en un factor de 20 (0,1-2,0 µg/l). Actualmente se trabaja en el desarrollo de un material de referencia para TnIc que permita la homologación de diferentes análisis y la transferabilidad de los valores obtenidos con los mismos.

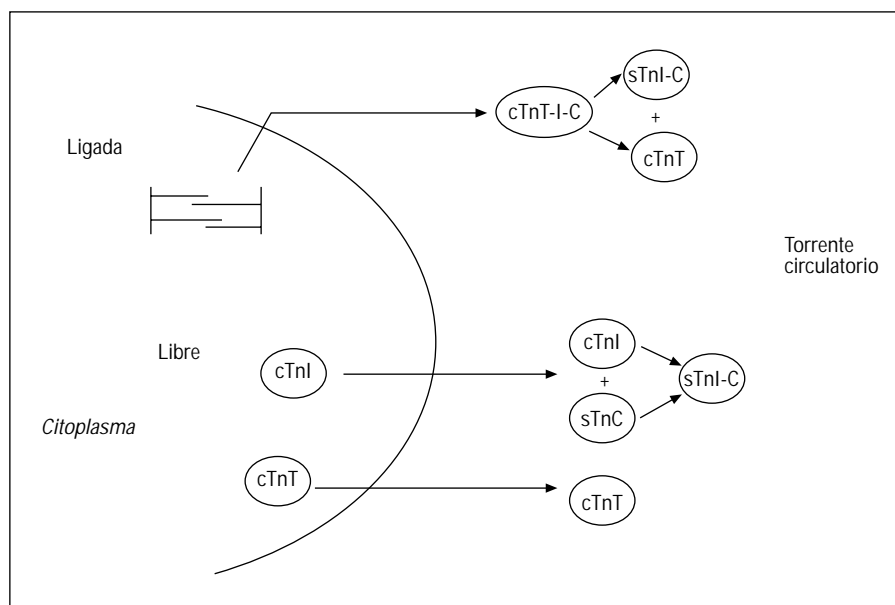


Fig. 5. Formas de liberación de las troponinas.

Liberación al plasma

Se ha demostrado que, tras un infarto de miocardio, inicialmente el cardiomiocito libera al plasma TnTc libre y, con posterioridad, TnIc libre, complejos terciarios de TnTc-TnIc-TnC e, incluso, algunos fragmentos de TnTc; los complejos terciarios tienen una vida media corta, ya que rápidamente se disocian en TnTc libre y complejos binarios TnIc-TnC⁴⁴. En el caso de la TnIc, la forma mayoritariamente segregada es el complejo binario TnIc-TnC, aunque también hay TnIc libre que puede segregarse oxidada o reducida⁴⁵ (fig. 5). La proporción de TnIc y TnIc-TnC segregadas tras el infarto de miocardio varía con el tiempo, aumentando la secreción del complejo en las fases más tardías del infarto. Una vez segregadas al plasma, la TnIc y sus complejos pueden ser fosforilados, desfosforilados o degradados proteolíticamente. Esta multiplicidad de formas circulantes en el plasma contribuye a incrementar la diferencia entre los valores de TnIc obtenidos mediante diferentes métodos ya que, como se observa en la figura 6, distintos métodos reconocen con afinidad variable a las diferentes formas de TnIc⁴⁴. Se ha demostrado que la zona más estable de la molécula de troponina frente a las diferentes modificaciones es la comprendida entre los aminoácidos 30 y 110³⁷. Por ello, el mencionado Committee on Standardization of Markers of Cardiac Damage de la IFCC recomienda que los anticuerpos utilizados para el desarrollo de análisis de troponina reconozcan preferentemente a aquellos epítomos localizados en la región estable de la molécula que, en consecuencia, resultan poco o nada afectados por la formación de complejos u otras modificaciones *in vivo*⁴⁵.

Reexpresión de isoformas cardíacas de troponina en el músculo esquelético. Relación con la cardioespecificidad de los ensayos de troponina cardíaca

La troponina T (TnT) es una molécula de 37 kDa, con tres isoformas específicas para cada tipo de fibra muscular existente (cardíaca y esqueléticas de contracción rápida y lenta). La estructura primaria de cada isoforma presenta diferencias estructurales suficientemente importantes como para permitir identificarlas de manera diferenciada mediante inmunoanálisis. Durante el desarrollo fetal, las isoformas cardíacas y músculo-esqueléticas se coexpresan en ambos tejidos; en la edad adulta, la expresión de las isoformas se hace selectiva de cada tejido⁴⁶. No obstante, en algunos modelos animales⁴⁷ y en algunas enfermedades del músculo esquelético (polimiositis y distrofias musculares genéticas o miopatía asociada a la insuficiencia renal crónica) se ha observado la reexpresión de algunas isoformas cardíacas de TnT⁴⁸. El hallazgo de la reexpresión de isoformas cardíacas en el músculo esquelético coincidió con la observación de que numerosos pacientes con insuficiencia renal avanzada presentaban valores detectables de TnTc en el plasma, mientras el número de los que presentaban aumentos de TnIc era considerablemente menor⁴⁹. Estos resultados fueron obtenidos con las primeras versiones del análisis de TnTc, que presentaba una cierta reacción cruzada (4-10%) con la TnT del músculo esquelético⁵⁰. La versión actualmente disponible del análisis de TnTc, que utiliza un anticuerpo dirigido contra la región más estable de la molécula y se emplea tanto en grandes multianalizadores de inmunoanálisis como en sistemas aplicables a la cabecera del paciente (Point of Care [POC]), emplea una pareja de anticuerpos que no re-

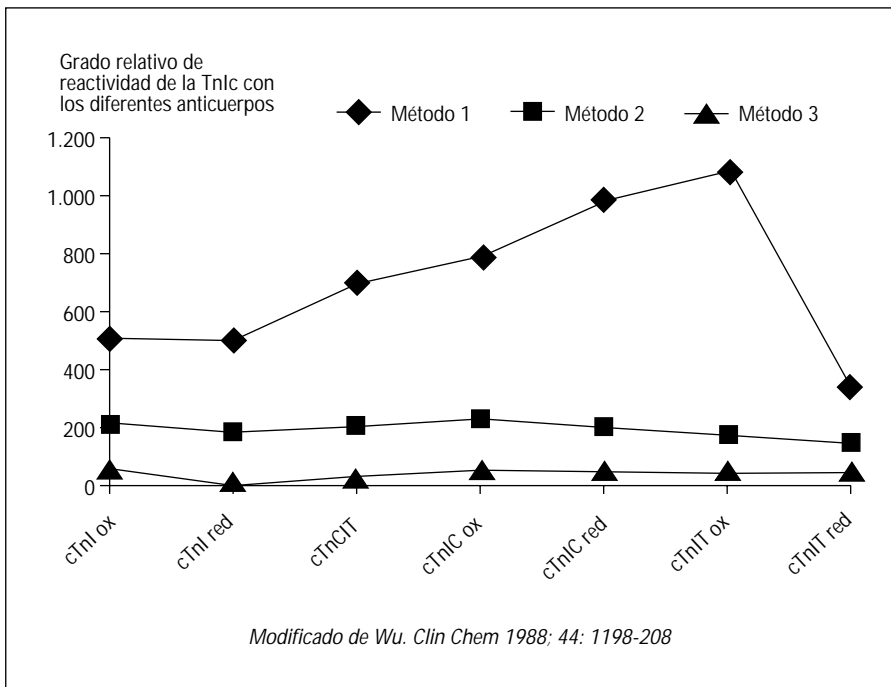


Fig. 6. Reactividad diferencial de diferentes anticuerpos antitroponina I con las proteínas circulantes de la molécula. Modificada de Wu AHB, et al⁴⁴.

conoce conjuntamente ninguna de las isoformas cardíacas que se reexpresan en el músculo estriado⁵¹; por tanto, el inmunoanálisis que actualmente se emplea para la medida de la TnTc no produce falsos diagnósticos de necrosis miocárdica en pacientes con insuficiencia renal⁵². Sin embargo, el actual análisis de TnTc demuestra que, entre un 18 y un 75% de los enfermos con insuficiencia renal avanzada, presentan valores superiores al límite nominal de referencia; en este mismo grupo de pacientes, los diferentes métodos de TnIc demuestran valores aumentados en una proporción inferior, del 4-17%⁵³. Los seguimientos a largo plazo de los pacientes con insuficiencia renal y troponina detectable han demostrado que los incrementos de TnTc predicen la mortalidad por causa cardiovascular para cualquier aumento de la TnTc, por encima de la normalidad, mientras que para el caso de la TnIc supera el valor del percentil 99 observado en una población de referencia. Así pues, los incrementos de TnTc son más predictivos de la mortalidad cardiovascular futura que los de TnIc⁵⁴. De acuerdo con estos datos, el hallazgo de valores elevados de TnTc (y TnIc) en pacientes con insuficiencia renal avanzada indica que éstos presentan daño miocárdico y que éste se relaciona con una peor evolución en cuanto a acontecimientos cardiovasculares futuros, aunque los mecanismos que lo provocan aún estén por conocer.

Fuentes de error de los análisis de troponina

Aparte de lo ya comentado respecto a la diferente afinidad de los anticuerpos empleados en los análisis de TnIc por las diferentes formas circulantes, existen

otras fuentes de error inherentes a los métodos de medida de TnTc y TnIc.

Tanto el análisis de TnTc como los de TnIc demuestran valores más bajos en el plasma obtenido sobre heparina que en suero; además, en las fases más tempranas (< 24 h) del infarto, los valores obtenidos en plasma heparinizado son menores (60-70% de los observados en suero) que los hallados (aproximadamente, 90%) en las fases más avanzadas (> 24 h)⁵⁵.

El análisis de TnTc puede resultar interferido por la presencia en el plasma de un exceso de biotina. Por su parte, los análisis de TnIc presentan diversas fuentes de error, como interferencias por fosfatasas alcalinas, fármacos como los antidepresivos tricíclicos o la clozapina, los coágulos de fibrina, la hemólisis, los anticuerpos heterófilos o el factor reumatoide; también se han descrito falsos positivos esporádicos sin causa atribuible. Para una revisión más exhaustiva de estas causas de error se recomienda consultar la revisión de Collinson et al³⁷.

Sistemas de medida a la cabecera del paciente (POC)

La National Academy of Clinical Biochemistry⁵⁶ recomendó, en 1999, que las instituciones que no pudieran producir los resultados de los marcadores biológicos de necrosis miocárdica con un tiempo de respuesta (extracción → resultado) inferior a 1 h debían implementar la medición de los marcadores en sistemas tipo POC.

Los sistemas analíticos tipo POC permiten acortar los tiempos de respuesta de la medición de los consti-

tuyentes utilizados por las unidades de emergencias en los pacientes críticos. Por ello, facilitan el diagnóstico temprano del IAM y contribuyen a disminuir el tiempo de estancia del paciente en los servicios de urgencias (SU). Estos sistemas utilizan sangre total y tienen prestaciones semejantes a los analizadores clásicos, excepto, por regla general, una menor sensibilidad analítica. La necesidad de entrenamiento para su uso y de un estricto control de calidad del proceso analítico representan una limitación para extender su utilización. Sin embargo, en algunos contextos clínicos se ha observado que permiten un acortamiento del proceso diagnóstico que puede ser vital para la atención del paciente.

A pesar de las evidentes ventajas de estos sistemas, antes de su generalización en la rutina asistencial debe analizarse su relación coste/eficacia. Esta relación dependerá del volumen de determinaciones que realice cada laboratorio y de la seguridad que éstos aporten para la selección de los pacientes que deben ser hospitalizados o dados de alta. Se ha demostrado que una reducción de sólo un 2% en el número de ingresos hospitalarios compensa los costes adicionales de la medida de troponina por estos sistemas⁵⁷.

Existen sistemas POC que permiten medir cuantitativamente TnTc y mioglobina, de forma individualizada⁵⁸, o TnIc, mioglobina y concentración de CK-MB de forma conjunta⁵⁹ o individualizada en tiempos analíticos inferiores a los 15 min; los resultados reproducen con fiabilidad los obtenidos en analizadores convencionales. Sistemas de sobremesa, compactos, ya permitían desde hace años la medida descentralizada de las actividades catalíticas de CK y CK-MB.

REDEFINICIÓN DE IAM

La mejora en la sensibilidad y especificidad diagnóstica que han aportado los nuevos marcadores de necrosis miocárdica ha promovido una redefinición del IAM. La definición inicial de IAM propuesta por la OMS^{1,60} resultaba bastante sensible, pero poco específica, al definir como IAM sólo aquellos que eran detectados mediante aumentos de la actividad catalítica de CK o CK-MB. Posteriormente, esta definición ha sido modificada de manera arbitraria por diversos grupos de estudio. Existen pocos procesos patológicos en los que la falta de un criterio uniforme haya sido tan manifiesta. Por tanto, la redefinición de infarto no sólo era necesaria, sino que debía ser sencilla y estar avalada por organismos internacionales de máxima solvencia⁶¹.

En el año 2000 se publicaron varios documentos de consenso, promovidos por la European Society of Cardiology (ESC), en colaboración con el American College of Cardiology (ACC), que hacían recomendaciones específicas sobre la utilización de los marcadores biológicos de necrosis miocárdica para la detección del IAM^{41,42}. La utilización de los marcadores bioquí-

micos para la redefinición de IAM se basaba, especialmente, en los criterios bioquímicos propuestos en 1999 por la National Academy of Clinical Biochemistry⁵⁶.

La nueva definición del infarto se basa fundamentalmente en las medidas de troponina cardíaca y, en su defecto, en las de concentración masa de CK-MB. Una única elevación de troponina cardíaca superior al percentil 99 de la población de referencia (obtenida con un método cuya imprecisión analítica sea inferior al 10% al valor de este percentil) debe considerarse como anormal e indicativa de necrosis miocárdica. En un paciente con isquemia miocárdica, estas elevaciones de troponina definen la existencia de un IAM, incluso en ausencia de elevación de la CK-MB. Debido a su incompleta cardioespecificidad, en el caso de la concentración masa de CK-MB, la nueva definición exige que, en el contexto clínico de la isquemia coronaria, se objective al menos un valor de la misma que duplique el límite superior de referencia, o dos valores que estén por encima del mismo^{41,42}.

Las nuevas guías de redefinición del IAM enfatizan algunos conceptos referidos a los marcadores cardíacos que conviene considerar:

- Fuera del contexto clínico de la isquemia coronaria, valores elevados de troponina cardíaca indican necrosis miocárdica, que no son sinónimas ni de IAM ni de un mecanismo isquémico. Por tanto, en estos casos deben descartarse otras etiologías de lesión miocárdica (tabla 1). En el contexto de un paciente con isquemia miocárdica, las elevaciones de troponina deben ser clasificadas como IAM, incluso con valores de CK-MB normales⁶². En este sentido, se han descrito evidencias histológicas de infartos poco extensos en pacientes con troponina elevada y CK-MB normal, subrayando la mejor sensibilidad que la troponina cardíaca aporta al diagnóstico del IAM^{56,63}. Se estima que un 25-30% de pacientes con dolor torácico en reposo, sugestivo de isquemia, diagnosticados anteriormente como angina inestable por la «negatividad» de la CK-MB, pueden ser reclasificados como infartos de miocardio sin elevación del segmento ST debido a la detección de valores anormales de troponina^{64,65}.

- Los valores elevados de troponina cardíaca reflejan necrosis miocárdica, probablemente irreversible, aunque no existe unanimidad respecto a este concepto.

- En pacientes afectados de isquemia miocárdica, la magnitud de la elevación de troponina cardíaca se correlaciona directamente con el pronóstico.

- Para confirmar o descartar un IAM, las determinaciones de troponina cardíaca deben incluir valores obtenidos a las 6-9 h del inicio de los síntomas. Si no se dispone de la medida de troponina cardíaca, la mejor alternativa es la determinación de la concentración masa de CK-MB.

- Los pacientes sometidos a angioplastia o a cirugía cardíaca, probablemente liberarán troponina cardíaca

como resultado del procedimiento terapéutico. En los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca, ningún marcador es capaz de distinguir de manera inequívoca entre la lesión debida a un IAM perioperatorio o a la producida por el procedimiento quirúrgico.

IMPORTANCIA DE LOS NUEVOS MARCADORES BIOLÓGICOS DE NECROSIS MIOCÁRDICA EN LA CLÍNICA

En los SCA con elevación del segmento ST

El diagnóstico de IAM es relativamente seguro (> 90%) en pacientes con clínica sugestiva de isquemia miocárdica y elevación del segmento ST en el ECG. En este grupo de pacientes, las decisiones terapéuticas agudas (fibrinólisis, angioplastia) pueden y deben realizarse sin demora, basándose exclusivamente en la historia clínica y los signos electrocardiográficos. En estos pacientes, todos los marcadores cardíacos diagnosticarían el IAM, aunque no son necesarios para la toma de decisiones iniciales²⁴. Los marcadores biológicos serán útiles, además de para el diagnóstico retrospectivo del IAM, para la valoración no invasiva de la reperfusión (fig. 4). La mioglobina, por su rápido *turnover* plasmático, es el mejor indicador del éxito o fracaso de las maniobras de reperfusión; para el diagnóstico de un posible reinfarcto, la CK-MB sería el marcador de elección, por permanecer aumentada en el plasma durante menos tiempo que la troponina, y para la evaluación indirecta de la extensión de la necrosis miocárdica (para la cual es recomendable, una vez establecido el diagnóstico de certeza de IAM, utilizar el marcador más económico, como la CK total).

Aunque existe una buena correlación entre el valor máximo de actividad enzimática (CK total, CK-MB, CK-LD) o concentración masa (TnTc, TnIc, mioglobina, CK-MB) y el tamaño del infarcto, la estratificación de riesgo cardiovascular de estos pacientes suele realizarse por medio de otros marcadores, como la ecocardiografía o las pruebas de esfuerzo.

En los SCA sin elevación del segmento ST

Importancia diagnóstica

Entre estos pacientes se incluyen los afectados de IAM sin elevación del segmento ST o de angina inestable. Es importante diferenciar estos dos grupos de pacientes de forma rápida y eficaz, debido a que un diagnóstico y tratamiento tempranos pueden mejorar su pronóstico y optimizar los habitualmente escasos recursos asistenciales.

En general, por encima de las 9-12 h de evolución de los síntomas de isquemia miocárdica, la sensibilidad diagnóstica de IAM es elevada para todos los marcadores de necrosis miocárdica⁶⁶. Sin embargo, en la actuali-

dad, el diagnóstico del IAM en las 9-12 h de evolución no responde a las necesidades clínicas ni a las disponibilidades metodológicas^{8,56}. Se han estudiado alternativas para reducir el tiempo utilizado hasta el diagnóstico. Entre ellas se incluyen estrategias de uso de los marcadores biológicos y/o su medida en sistemas tipo POC, que permiten reducir notablemente el tiempo preanalítico.

Las estrategias de uso de los marcadores han incluido la valoración del incremento relativo de mioglobina⁶⁷ o de concentración de CK-MB⁶⁸, la valoración del aumento absoluto de CK-MB⁶⁹, la combinación de varios marcadores a partir de especímenes obtenidos durante las primeras 4-6 h del ingreso^{50,70,71} o el uso de determinaciones seriadas de concentración de CK-MB durante las primeras 3-4 h del ingreso^{72,73}. Con el uso de estas estrategias, se ha podido concluir la mayoría de pacientes sin elevación del segmento ST en el ECG que presentan un IAM pueden ser diagnosticados dentro de las primeras 4 h del ingreso³³. El problema común a todos estos marcadores evaluados para el diagnóstico rápido (mioglobina, CK-MB) es su limitada cardioespecificidad y, en consecuencia, su baja sensibilidad para detectar IAM poco extensos. La especificidad de la mioglobina dentro de las tres primeras horas del ingreso en urgencias es inferior (80%) a la de la CK-MB (94%)^{31,32}.

La disponibilidad de un marcador cardioespecífico como la troponina ha variado de manera sustancial el diagnóstico de estos pacientes. Utilizando un marcador cardioespecífico se aumenta significativamente la sensibilidad diagnóstica de la necrosis miocárdica, ya que se evita «el ruido de fondo biológico» de los marcadores no cardioespecíficos (fig. 3). Por otra parte, el tiempo necesario para descartar un IAM con los marcadores clásicos (entre 9-12 h) también podrá, probablemente, reducirse. Como resultado de la mejora en la sensibilidad diagnóstica y de la cardioespecificidad aportados por la troponina, un único valor «positivo» de la misma es definitorio de necrosis miocárdica, sin necesidad de realizar determinaciones ulteriores, que serían obligatorias para un marcador menos cardioespecífico^{74,75}. Este aspecto es de gran importancia en la estratificación de pacientes con DT y sospecha de SCA sin elevación del segmento ST, dado que la identificación temprana del IAM facilitará la aplicación de tratamientos específicos destinados a limitar su extensión en el tiempo de máxima eficiencia y, por tanto, reducir el riesgo de complicaciones a corto plazo⁷⁶⁻⁷⁸.

Se ha analizado el papel de la troponina cardíaca en el diagnóstico temprano del IAM, y se ha sugerido que dos determinaciones «negativas», con al menos una de ellas obtenida después de las 6 h de evolución de los síntomas, permiten excluir una lesión miocárdica⁵⁷. Otros estudios han demostrado que con la utilización combinada de concentración masa de CK-MB, mioglobina y troponina, en el momento del ingreso y a los

90 min, es posible descartar la necrosis miocárdica en más del 95% de los pacientes^{79,80}. Recientemente, se ha demostrado que una estrategia de determinaciones seriadas de TnT entre las 0 y las 4 h del ingreso permite reconocer al 96,5% de los pacientes con IAM sin elevación del segmento ST⁸¹. En consecuencia, la medida de troponina constituye una herramienta eficaz, tanto para el *rule-in* como para el *rule-out* del IAM en sus primeras horas de evolución.

A pesar del reconocido valor semiológico de los marcadores biológicos de necrosis miocárdica para excluir el diagnóstico de IAM, es importante enfatizar que valores negativos de troponina y, con mayor razón, de otros marcadores, no descartan la existencia de una coronariopatía grave. En un análisis de pacientes consecutivos realizado en una unidad de dolor torácico, se constató una frecuencia de enfermedad angiográfica significativa (estenosis coronaria superior al 75%) en los pacientes con concentración de TnTc $\geq 0,1 \mu\text{g/l}$ que fue (89%) significativamente mayor ($p < 0,002$) respecto a la de los pacientes con TnTc $\geq 0,1 \mu\text{g/l}$ (49%)⁸². De Filippi⁸³ ha comunicado resultados similares. En ambos estudios, llama la atención la elevada frecuencia de coronariopatía grave en pacientes con TnTc definida como negativa. Sin embargo, en estos estudios, la clasificación como «positiva» o «negativa» de la concentración de TnTc fue realizada antes de la publicación de las nuevas guías diagnósticas del IAM; de acuerdo con las mismas, un número significativo de los pacientes considerados como TnTc negativos en estos estudios serían actualmente considerados como positivos.

Estratificación de riesgo

Se entiende por estratificación de riesgo cardiovascular la evaluación de la probabilidad de que el paciente con SCA padezca complicaciones cardiovasculares graves (muerte/IAM no fatal), ya sean a corto o largo plazo. La estratificación del riesgo requiere una aproximación multifactorial, y es fundamental a la hora de decidir el tratamiento y el nivel de ingreso hospitalario que requiere el paciente. Existen numerosos signos y síntomas clínicos y electrocardiográficos que identifican y estratifican el riesgo cardiovascular en estos pacientes. Del mismo modo, la medida de troponina constituye una herramienta poderosa para la evaluación y estratificación de riesgo.

Los pacientes con SCA sin elevación del segmento ST (angina inestable o IAM sin elevación del segmento ST) constituyen un grupo muy heterogéneo con un amplio espectro de riesgo de muerte o nuevos acontecimientos isquémicos cardíacos a corto plazo. Por ello, las guías de manejo de esta enfermedad formuladas por diferentes sociedades científicas (American College of Cardiology, American Heart Association, European Society of Cardiology, Sociedad Española de Cardiología) indican que la estratificación de riesgo

es uno de los objetivos más importantes en la evaluación y tratamiento temprano de estos pacientes^{42,62,84}. La primera estratificación de riesgo se realizará en el servicio de urgencias en el momento del ingreso del paciente, y será determinante en la toma de decisiones clínico-terapéuticas. En el área de urgencias se puede obtener una adecuada estimación de riesgo con la valoración conjunta de variables clínicas, electrocardiográficas y bioquímicas. En general, es importante no simplificar la estratificación de riesgo en un algoritmo inflexible de tipo de tratamiento y nivel de ingreso. Ya se ha comentado que la estimación del riesgo a corto plazo de los pacientes es un problema multivariable, complejo, de difícil resumen. La categoría de riesgo de un paciente es un continuo que, además, puede variar a lo largo de su evolución, y resulta de la integración de todas las variables conocidas clínicas, electrocardiográficas y bioquímicas, que conjuntamente con el sentido clínico de un médico con experiencia, determinarán la mejor estrategia terapéutica a seguir.

La evaluación del riesgo cardiovascular en los pacientes con SCA sin elevación del segmento ST resulta de gran utilidad para:

- Seleccionar el nivel asistencial más adecuado para el ingreso del paciente, ya sea en una unidad de vigilancia intensiva o en una sala convencional de hospitalización, aunque sea para ser dado de alta con seguimiento ambulatorio posterior^{85,86}.
- Identificar a los pacientes candidatos a revascularización temprana y tributarios de recibir los fármacos antitrombóticos y antiplaquetarios más potentes y eficaces, pero que conllevan un elevado riesgo de complicaciones hemorrágicas y suponen un coste económico importante^{87,88}.

Los marcadores de daño miocárdico desempeñan un papel muy relevante en la estratificación de riesgo de este grupo de pacientes. Como se ha comentado previamente, en ausencia de elevación del segmento ST en el ECG inicial, el diagnóstico de IAM frente a angina inestable se establecerá retrospectivamente sobre la base de la determinación de los marcadores bioquímicos de necrosis miocárdica. La posibilidad de detectar necrosis de pequeña extensión a través de la determinación de troponina cardíaca, y no detectables mediante la determinación de CK-MB, ha estimulado la realización de múltiples estudios en los últimos 10 años, con el objetivo de analizar la importancia pronóstica de este marcador bioquímico. En la actualidad, no se duda del valor de la troponina para la identificación de individuos de alto riesgo^{89,90}. El valor de la TnTc en la predicción de mortalidad de los pacientes con SCA sin elevación del segmento ST es superior al de la concentración de CK-MB y al de la TnIc, incluso teniendo en cuenta las variables electrocardiográficas^{91,92}.

Todos los estudios realizados en pacientes con

SCA han demostrado que la determinación de la troponina cardíaca puede aportar importante información pronóstica, a corto y largo plazo, de las complicaciones cardiovasculares graves (muerte/infarto/necesidad de revascularización urgente) que puede presentar el paciente^{39,74,93-102}. En un metaanálisis reciente, las concentraciones de TnTc y TnIc han demostrado un aumento de riesgo significativo en pacientes positivos para cada uno de estos marcadores (TnTc, riesgo relativo [RR] = 2,7; intervalo de confianza [IC] del 95%, 2,1-3,4; TnIc, RR = 4,2; IC del 95%, 2,7-6,4)¹⁰³. Este incremento en el riesgo de complicaciones cardiovasculares en los pacientes, asociado a concentraciones aumentadas de troponina cardíaca, es independiente de otras variables de riesgo, como los cambios en el ECG y la concentración aumentada de los marcadores de inflamación^{104,105}.

Como se ha comentado, la concentración plasmática de un marcador biológico de necrosis miocárdica depende del tiempo transcurrido desde el inicio de la misma, de la cinética de su liberación, de la velocidad de su aclaramiento plasmático y, sobre todo, del método analítico utilizado para su medida, especialmente de la sensibilidad del mismo. Por todo ello, una primera determinación de un marcador de necrosis miocárdica puede ser negativa en pacientes que posteriormente presentarán resultados positivos; en estos pacientes, está justificada la medición seriada de los marcadores. En un estudio con 734 pacientes con SCA en el que se analizó la mortalidad observada en los mismos, la medida de TnTc en el momento del ingreso y a las 8 h aportó mayor información pronóstica intrahospitalaria y a los 30 días que la determinación única en el momento del ingreso. Determinaciones posteriores no aportaron información pronóstica adicional¹⁰⁶. En consecuencia, parece recomendable realizar una primera determinación de troponina en el momento del ingreso del paciente en urgencias y realizar al menos otra más en las siguientes 8-12 h¹⁰⁷.

Es muy importante destacar que los pacientes con troponina negativa no son siempre enfermos de bajo riesgo. Lindhal describió una incidencia del 5% de muerte o IAM no fatal a los 5 meses en este tipo de pacientes¹⁰⁸, y Galvani de un 5% de muertes o IAM no fatal a los 30 días en pacientes con angina inestable de clase III de Braunwald¹⁰⁰. Los pacientes con troponina cardíaca negativa pueden presentar una enfermedad coronaria grave con un alto riesgo de isquemia recurrente que precise revascularización coronaria^{98,101,109,110}. No obstante, nuevamente debe subrayarse que la definición como «positivo» o «negativo» de un valor de troponina debe hacerse de acuerdo con las nuevas recomendaciones y que, en consecuencia, los datos obtenidos antes de la aplicación de las mismas deben ser analizados con precaución. Existen trabajos que han definido como «positivos» valores de troponina cardíaca obtenidos con una imprecisión analítica muy superior al 10% recomendado, al igual que se han definido

como «negativos» valores que deberían interpretarse como positivos según las nuevas definiciones.

Guía terapéutica

En los pacientes con SCA sin elevación del segmento ST, las concentraciones aumentadas de troponina cardíaca se han utilizado para la identificación retrospectiva y prospectiva de aquellos pacientes susceptibles de beneficiarse de tratamientos antitrombóticos potentes, como las heparinas de bajo peso molecular¹¹¹⁻¹¹³ y los antagonistas del receptor de la glucoproteína (GP) IIb/IIIa de las plaquetas¹¹⁴⁻¹¹⁶. Por ejemplo, en el estudio PRISM (Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management), el tratamiento con tirofiban se asoció con una reducción relativa de muerte/IAM a los 30 días de casi un 70% entre los pacientes con valores definidos en el estudio como elevados de TnTc o TnIc, en comparación con la ausencia de beneficio en aquellos pacientes sin valores elevados de troponina. Varios estudios han demostrado que el tratamiento con antagonistas del receptor IIb/IIIa plaquetario produce una reducción de muerte o infarto del 40-70% en pacientes con SCA sin elevación del segmento ST y determinaciones basales de troponina elevadas^{116,117-120}. Este beneficio se maximiza en aquellos pacientes a los que se aplica una terapéutica intervencionista (angioplastia) temprana.

La razón de riesgo para la disminución de muerte o IAM no fatal en el conjunto de los estudios que demuestran el beneficio del tratamiento con inhibidores de la GP IIb/IIIa en el subgrupo de pacientes con SCA sin elevación del segmento ST y TnTc positiva es muy sólida: de 0,34 con un IC del 95% que oscila entre 0,19 y 0,58. Los resultados de estos estudios entran en conflicto con los obtenidos en el estudio Global Use of Strategies To Open Occluded arteries-IV Acute Coronary Syndromes¹²¹, en el que no se obtuvo beneficio con la utilización de abciximab en una población de SCA donde la identificación de una TnTc positiva (se definió como tal una concentración $\geq 0,1 \mu\text{g/l}$) formó parte de los criterios para el tratamiento con el abciximab. Los resultados inesperados del estudio GUSTO IV ACS pueden ser explicados por factores como diferencias en los criterios de inclusión en relación con otros estudios o diferencias entre las determinaciones de troponina realizadas en los centros participantes y en un laboratorio central. Esta circunstancia, habitual en muchos estudios multicéntricos, es un factor que aumenta la imprecisión e inexactitud de las medidas de troponina.

Un metaanálisis reciente de los principales estudios aleatorios con antagonistas del receptor plaquetario IIb/IIIa realizado sobre 11.059 pacientes de los que se dispuso de troponina basal, puso de manifiesto que, en los pacientes con troponina positiva en el momento del ingreso, el tratamiento con estos fármacos produjo

una reducción de un 15% en la razón de riesgo de muerte o infarto no fatal, en relación con los pacientes que no recibieron este tratamiento¹²². Estos resultados apoyarían el uso de la troponina para la identificación de los pacientes con SCA sin elevación del segmento ST que se beneficiarían de un tratamiento antiagregante potente.

Recientemente, el estudio TACTICS^{123,124} ha demostrado la utilidad de la determinación de TnTc o TnIc en el momento del ingreso para optimizar la estrategia de tratamiento de este tipo de pacientes. En este estudio, el beneficio de la administración de inhibidores del receptor de la GP IIb/IIIa, seguido de una estrategia intervencionista temprana, se limita casi exclusivamente a los pacientes que presentan valores «positivos» de troponina. Estos resultados están en consonancia con el análisis de un subgrupo de pacientes del estudio FRISC II (Fragmin and Fast Revascularization during Instability in Coronary artery disease). En este subestudio se ha demostrado una reducción de mortalidad a un año de seguimiento en los pacientes con TnTc basal superior a 0,1 µg/l tratados con una estrategia intervencionista temprana¹²⁵.

Mientras que otros predictores clínicos, como la depresión del segmento ST, también son de utilidad en la selección de pacientes susceptibles de beneficiarse de una terapia intervencionista temprana¹²¹, las troponinas cardíacas aportan información en un mayor número de pacientes. Concretamente, identifican un número más elevado de pacientes (60% para TnIc y 54% para TnTc, frente al 38% identificados por la depresión del segmento ST) que se beneficiarán de una estrategia intervencionista en lugar de una conservadora. Por tanto, la determinación de este marcador biológico debería incorporarse en la estratificación de riesgo de pacientes susceptibles de este tipo de tratamientos¹²². Nuevamente, dados el coste económico y los riesgos asociados a este tipo de intervenciones, el papel de la troponina en la selección de los pacientes que obtendrán beneficio resulta muy relevante.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Ischemic heart disease registers. Report of the Fifth Working Group, including a second revision of the operating protocol. Copenhagen: Regional Office for Europe, World Health Organization, 1971.
2. Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R, Worland RH, Feldman JA, Berhansky JR, et al. Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. *N Engl J Med* 2000; 342:1163-70.
3. Savinotto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Mafrini A, et al. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA* 1999;281:707-13.
4. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potencial as a marker for myocardial ischemia-a

- preliminary report. *J Emerg Med* 2000;19:311-5.
5. Christenson RH, Hong Duh S, Sanhai WR, Wu AHB, Holtman V, Painter P, et al. Characteristics of an albumin cobalt binding test for assessment of acute coronary syndrome patients: a multicenter study. *Clin Chem* 2001;47:464-70.
6. Bayés-Genis A, Conover CA, Overgaard MT, Bailey KR, Christiansen M, Holmes DR, et al. Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001;34:1022-9.
7. Bais R, Edwards JB. Creatine kinase. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1982;16:291-335.
8. Adams JE, Abendschein DR, Jaffe AS. Biochemical markers of myocardial injury: is MB creatin kinase the choice for the 1990s? *Circulation* 1993;88:750-63.
9. Califf RM, Ohman EM. The diagnosis of acute myocardial infarction. *Chest* 1992;101:A106-15.
10. Ingwall JS, Kramer MF, Fifer MA, Lorell BH, Shemin R, Grossman W, et al. The creatine kinase system in normal and diseased human myocardium. *N Engl J Med* 1985;313:1050-4.
11. Nanji AA. Serum creatine kinase isoenzymes: a review. *Muscle and Nerve* 1983;6:83-90.
12. Ohman EM, Teo KK, Johnson AH, Collins PB, Dowsett DG, Ennis JT, et al. Abnormal cardiac enzyme responses after strenuous exercise: alternative diagnostic aids. *BMJ* 1982;285:1523-6.
13. Tsung SH. Several conditions causing elevation of serum CKMB and CKBB. *Am J Clin Pathol* 1981;75:711-5.
14. Lee KN, Csako G, Bernhardt P, Elin RJ. Relevance of macro creatine kinase type 1 and type 2 isoenzymes to laboratory and clinical data. *Clin Chem* 1994;40:1278-83.
15. Ordóñez-Llanos J, Serra-Grima JR, Mercé-Muntañola J, González-Sastre F. Ratio of creatine kinase 2 mass concentration to total creatine kinase activity not altered by heavy physical exercise. *Clin Chem* 1992;38:2224-7.
16. Gibler WB, Lewis LM, Erb RE. Early detection of acute myocardial infarction in patients presenting with chest pain and non-diagnostic ECGs: serial CKMB sampling in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1990;19:1359-66.
17. Mair J, Artner-Dworzak E, Lechlertner O. Early detection of acute MI by measurement of CKMB mass. *Am J Cardiol* 1991; 68:1545-50.
18. Collinson PO, Rosalki SB, Kunawa T. Early diagnosis of acute myocardial infarction by CK-MB mass measurements. *Ann Clin Biochem* 1992;29:43-7.
19. Young GP, Green TR. The role of the single ECG, creatine kinase and CKMB in diagnosing patients with acute chest pain. *Am J Emerg Med* 1993;11:444-9.
20. Bakker AJ, Koelemay M, Gorgels J. Failure of new biochemical markers to exclude acute myocardial infarction at admission. *Lancet* 1993;342:1220-2.
21. Stein W, Decker E. Post-transcriptional isoforms of CK: mechanisms and possible clinical applications. En: Galteau MM, Siest G, Henny J, editors. *Biologie Prospective*. Paris: John Libbey Eurotext, 1989; p. 235-41.
22. Perryman BH, Knoll JD, Roberts R. Carboxypeptidase-catalyzed hydrolysis of C-terminal lysine: Mechanism for in vivo production of multiple forms of creatin kinase in plasma. *Clin Chem* 1984;30:662-4.
23. Puleo RP, Meyer D, Wathen C, Tawa CB, Wheeler S, Hamburg RJ, et al. Use of rapid assay of subforms of creatine kinase-MB to diagnose or rule out acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1994;331:561-6.
24. Zimmerman J, Fromm R, Meyer D. Diagnostic Marker Cooperative Study for the diagnosis of myocardial infarction. *Circulation* 1999;99:1671-7.
25. Wu AHB, Wang XM, Gornet TG, Ordóñez-Llanos J. Creatine kinase MB isoforms in patients with skeletal muscle injury: Ramifications for early detection of acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1992;38:2397-400.
26. Kallner A, Sylvén C, Broding U, Loogna E, Svenhamm K. Early

- diagnosis of acute myocardial infarction. A comparison between chemical predictors. *Scand J Clin Invest* 1989;49:633-9.
27. Hamilton RW, Hopkins MB, Shihabi ZK. Myoglobinuria, hemoglobinuria, and acute renal failure [clinical conference]. *Clin Chem* 1989;35:1713-20.
 28. Vuori J, Huttunen K, Vuotikka P, Vaananen HK. The use of myoglobin/carbonyl anhydrase III ratio as a marker for myocardial damage in patients with renal failure. *Clin Chim Acta* 1997; 265:33-40.
 29. Chappelle JP, Alpert A, Smeets JP, Boland J, Heusghem C, Kulbertus HE. Serum myoglobin determinations in the assessment of acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1982;3:122-9.
 30. Roxin LE, Culled I, Groth T, Hallgren T, Venge P. The value of serum myoglobin determinations in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Acta Med Scand* 1984;215:417-25.
 31. Gibler WB, Gibler CD, Weinshenker E, Abbottsmith C, Hedges JR, Barsan WG, et al. Myoglobin as an early indicator of acute myocardial infarction. *Ann Emerg Med* 1987;16:851-6.
 32. Ohman EM, Casey C, Bengston JR, Pryot P, Tommey W, Horgan JH. Early detection of acute myocardial infarction: additional diagnostic information from serum concentrations of myoglobin in patients without ST-elevations. *Br Heart J* 1990;63:335-8.
 33. Kontos MC, Anderson FP, Schmidt KA, Ornato JP, Tatum JL, Jesse RL. Early diagnosis of acute myocardial infarction in patients without ST-segment elevation. *Am J Cardiol* 1999;83:155-8.
 34. Zaninotto M, Altinier S, Lachin M, Celegon L, Picbani M. Strategies for the early diagnosis of acute myocardial infarction using biochemical markers. *Am J Clin Pathol* 1999;111:399-405.
 35. Frey N, Muller-Bardoerff M, Katus HA. Myocardial damage: the role of troponin T. En: Kaski JC, Holt DW, editors. *Myocardial damage. Early detection by novel biochemical markers*. Dordrecht Hardbound: Kluwer Academic Publishers, 1998; p. 27-40.
 36. Bleier J, Vorderwinkler KP, Falkensammer J, Mair P, Dapunt O, Puschendorf B, et al. Different intracellular compartmentations of cardiac troponins and myosin heavy chains: a casual connection to their different early release after myocardial damage. *Clin Chem* 1998;44:1912-8.
 37. Collinson PO, Boa FG, Gaze DC. Measurement of cardiac troponins. *Ann Clin Biochem* 2001;38:423-49.
 38. Bertinchant JP, Larue C, Pernel I, Leedermann B, Fabbro-Peray P, Beck L, et al. Release kinetics of serum cardiac troponin I in ischemic myocardial injury. *Clin Biochem* 1996;29:587-94.
 39. Ravkilde J, Horder M, Gerhardt W, Ljungahl L, Pettersson T, Trydning N, et al. Diagnostic performance and prognostic value of serum troponin T in suspected acute myocardial infarction. *Scand J Clin Lab Invest* 1993;53:677-85.
 40. Elst KM, Spapen HD, Nguyen DN, Garbar C, Huyghens LP, Gorus FK. Cardiac Troponins I and T are biological markers of left ventricular dysfunction in septic shock. *Clin Chem* 2000;46:650-7.
 41. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined- A consensus document of the joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. *Eur Heart J* 2000;21:1502-13.
 42. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (committee on the management of patients with unstable angina). *Circulation* 2000;102:1193-209.
 43. Panteghini M, Gerhardt W, Apple FS, Dati F, Ravkilde J, Wu AH. Quality specifications for cardiac troponin assays. *Clin Chem Lab Med* 2001;38:174-8.
 44. Wu AHB, Feng YJ, Moore R, Apple FS, McPherson PH, Buechler KF, et al. For the American Association for, and Clinical Chemistry Subcommittee on cTnI standardization. Characterization of cardiac troponin subunit release into serum after acute myocardial infarction and comparison of assays for troponin T and I. *Clin Chem* 1998;44:1198-208.
 45. Katrukha AG, Bereznikova AV, Esakova TV, Petterson K, Lovgren T, Severina ME, et al. Troponin I is released in bloodstream of patients with acute myocardial infarction not in free form but as complex. *Clin Chem* 1997;43:1379-85.
 46. Adams JE III, Bodor GS, Davila-Román VG. Cardiac troponin I a marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation* 1993;88:101-6.
 47. Saggin L, Gorza L, Ausoni S, Schiaffino S. Cardiac troponin T in developing, regenerating and denervated rat skeletal muscle. *Development* 1990;110:547-54.
 48. Bodor GS, Survant L, Voss EM, Smith S, Porterfield D, Apple FS. Cardiac troponin T composition in normal and regenerating human skeletal muscle. *Clin Chem* 1997;43:399-403.
 49. McLaurin MD, Apple FS, Voss EM, Herzog CA, Sharkey SW. Cardiac troponin I, cardiac troponin T, and creatine kinase MB in dialysis patients without ischemic heart disease: evidence of cardiac troponin T expression in skeletal muscle. *Clin Chem* 1997;43:976-82.
 50. Katus HA, Looser S, Hallemayer K, Remppis A, Scheffold T, Borgya A, et al. Development and «in vitro» characterization of a new immunoassay of cardiac troponin T. *Clin Chem* 1992; 38:386-93.
 51. Richuiti V, Voss EM, Ney A, Odland M, Anderson PAW, Apple FS. Cardiac troponin T isoforms expressed in renal diseased skeletal muscle will not cause false-positive results by the second generation cardiac troponin T assay by Boehringer Mannheim. *Clin Chem* 1998;44:1919-24.
 52. Haller C, Zehelein J, Remppis A, Muller-Bardorff M, Katus HA. Cardiac troponin T in patients with end-stage renal disease: absence of expression in truncal skeletal muscle. *Clin Chem* 1998;44:930-8.
 53. Li D, Jialal I, Keffer J. Greater frequency of increased cardiac troponin T than increased troponin I in patients with chronic renal failure. *Clin Chem* 1996;42:114-5.
 54. Apple FS, Murakami MA, Pearce LA, Herzog CA. Predictive value of cardiac troponin I and T for subsequent death in end-stage renal disease. *Circulation* 2002;106:2941-5.
 55. Gerhardt W. Troponin T and I assays show decreased concentrations in heparin plasma compared with serum: lower recoveries in early than in late phases of myocardial injury. *Clin Chem* 2000;46:817-21.
 56. Wu AHB, Apple FS, Gibler WB, Jesse RL, Warshaw MM, Valdes Jr R. National Academy of Clinical Biochemistry standards of laboratory practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. *Clin Chem* 1999;45:1104-21.
 57. Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C, Kreyman G, Berger J, Meinertz T. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N Engl J Med* 1997;337:1648-53.
 58. Müller-Bardorff M, Rauscher T, Kampmann M, Schoolmann S, Laufenberg F, Mangold D, et al. Quantitative bedside assay for cardiac troponin T: a complementary method for centralized laboratory testing. *Clin Chem* 1999;45:1002-8.
 59. Apple FS, Christenson RH, Valdes R, Andriak AJ, Berg A, Duh SH, et al. Simultaneous rapid measurement of whole blood myoglobin, creatine kinase MB, and cardiac troponin I by the Triage Cardiac Panel for detection of myocardial infarction. *Clin Chem* 1999;45:199-205.
 60. World Health Organization. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization Task Force on Standardization of Clinical Nomenclature. Nomenclature and Criteria for diagnosis of ischemic heart disease. *Circulation* 1979;59:607-9.
 61. López-Sendón J, López de Sá E. Nuevos criterios de diagnóstico de infarto de miocardio: orden en el caos [editorial]. *Rev Esp*

- Cardiol 2001;54:669-74.
62. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA. Management of acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000;21:1406-32.
 63. Apple FS, Falahati A, Paulsen PR. Improved detection of minor ischemic myocardial injury with measurement of serum cardiac troponin I. *Clin Chem* 1997;43:2047-51.
 64. Antman EM, Fox KM for the International Cardiology Forum. Guidelines for the diagnosis and management of unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: proposed revisions. *Am Heart J* 2000;139:461-75.
 65. Goodman S, Johnson J, Sullivan C, for the GRACE investigators. What is an MI. Prospective analysis of the diagnosis and prognostic impact of adding troponins to the definition of myocardial infarction. *Circulation* 2001;37(Suppl A):358.
 66. Sayre MR, Kaufmann KH, Chen IW. Measurement of cardiac troponin T is an effective method for predicting complications among emergency department patients with chest pain. *Ann Emerg Med* 1998;31:539-49.
 67. Tucker JF, Collins RA, Anderson AJ. Value of serial myoglobin levels in the early diagnosis of patients admitted for acute myocardial infarction. *Ann Emerg Med* 1994;24:704-8.
 68. De Winter RJ, Koster RW, Sturk A, Sanders GT. Value of myoglobin, troponin T, and CK-MB mass in ruling out an acute myocardial infarction in the emergency room. *Circulation* 1995;92:3401-7.
 69. Collinson PO, Ramhamadany EM, Rosalki SB. Diagnosis of acute myocardial infarction from sequential enzyme measurements obtained within 12 hours of admission to hospital. *J Clin Pathol* 1989;42:1126-31.
 70. Brogan GX, Friedman S, McCuskey C. Evaluation of a new rapid quantitative immunoassay for serum myoglobin versus CK-MB for ruling out acute myocardial infarction in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1994;24:665-71.
 71. Levitt MA, Promes SB, Bullock S. Combined cardiac marker approach with adjunct two-dimensional echocardiography to diagnose acute myocardial infarction in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1996;27:1-7.
 72. Gibler WP, Young G, Hedges J, Lewis LM, Carleton SC, et al. Acute MI in chest pain patients with non-diagnostic ECGs: serial CKMB sampling in the ED. *Ann Emerg Med* 1992;21:504-12.
 73. Marin MM, Teichman S. Use of rapid serial sampling of CKMB for very early detection of MI in patients with acute chest pain. *Am Heart J* 1992;123:3354-61.
 74. Ottani F, Panteghini M, Pagani F. Diagnostic value of a single measurement of troponin T in serum for suspected acute myocardial infarction [letter]. *Clin Chem* 1994;40:673-4.
 75. Sabar R, Gul K, Deedwania PC. Troponin-I alone is adequate for the diagnosis of acute myocardial infarction; is it necessary to do multiple enzymatic assays? [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33(Suppl A):A345.
 76. Alexander JH, Sparapani RA, Mahaffey KW. Eptafibatid reduces the size and incidence of myocardial infarction in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 1999;33(Suppl A):A331.
 77. Alexander JH, Sparapani RA, Mahaffey KW. Association between minor elevations of creatine kinase MB level and mortality in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *JAMA* 2000;283:347-53.
 78. Januzzi JL, Hahn SS, Vhae CU. Effects of tirofiban plus heparin versus heparin alone on troponin I levels in patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2000;86:713-7.
 79. McCord J, Nowak RM, McCullough PA, Foreback C, Borzak S, Torkarski G, et al. Ninety-minute exclusion of acute myocardial infarction by use of quantitative point-of-care testing of myoglobin and troponin I. *Circulation* 2001;104:1483-8.
 80. Ming S, Krishnaswamy P, Marissey R, Clopton P, Fitzgerald R, Maisel A. Ninety-minute accelerated critical pathway for chest pain evaluation. *Am J Cardiol* 2001;88:611-7.
 81. Ordoñez J, Santaló M, Mercé J, Benito S, Gich I, González F. Four-hour sampling of cardiac troponin T is of similar diagnostic effectiveness for AMI to 24h-sampling in patients with non-diagnostic ECG changes [en prensa]. *Clin Chemistry*.
 82. Newby LK, Kaplan AL, Granger BB, Sedor F, Califf RM, Ohman EM. Comparison of cardiac troponin T versus creatine kinase MB for risk stratification in a chest pain evaluation unit. *Am J Cardiol* 2000;85:801-5.
 83. De Filippi CR, Parmar RJ, Potter MA, Tocchi M. Diagnostic accuracy, angiographic correlates and long-term risk stratification with the troponin T ultra sensitive rapid assay in chest pain patients at low risk for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1998;19:N42-7.
 84. López L, Fernández-Ortiz A, Bueno H, Coma I, Lidón RM, Cequier A, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en la angina inestable/infarto sin elevación del ST. *Rev Esp Cardiol* 2000;53:838-50.
 85. Selker HP, Beshansky JR, Griffith JL. Use of the acute cardiac ischemia time-insensitive predictive instrument (ACI-TIPI) to assist with triage of patients with chest pain or other symptoms suggestive of acute cardiac ischemia: a multicenter, controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1998;129:845-55.
 86. Hutter AM, Ansteerdam EA, Jaffe AS. Task force 2. Acute coronary syndromes: section 2B: chest discomfort evaluation in the hospital. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:853-62.
 87. Lindhal B, Andren B, Ohlson J, Venge P, Wallentin L. Risk stratification in unstable coronary artery disease: additive value of troponin T determinations and pre-discharge exercise test. FRISK Study Group. *Eur Heart J* 1997;18:762-70.
 88. Hamm CW. Risk stratifying acute coronary syndromes: gradient of risk and benefit. *Am Heart J* 1999;138:S6-11.
 89. White HD. Unstable angina. Ischemic syndromes. En: Topol EJ, Califf RM, Isner JM et al, editors. *Comprehensive cardiovascular medicine*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998; p. 395-423.
 90. Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, Califf RM, Hillis LD, Hiratzka LF, et al. 1999 update: ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 1999;34:890-911.
 91. Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, Granger CB, Katus HA, Hamm CW, et al. For the GUSTO-IIa investigators. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1996;335:1333-41.
 92. Christenson RH, Duh SH, Newby K. Cardiac troponin T and cardiac troponin I: relative value in short-term risk stratification of patients with acute coronary syndromes. *Clin Chem* 1998;44:494-501.
 93. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med* 1992;327:146-50.
 94. Burlina A, Zaninotto M, Secchiero S, Rubin D, Acorsi F. Troponin T as a marker of ischemic myocardial injury. *Clin Biochem* 1994;27:113-21.
 95. Ravkilde J, Nissen H, Horder M, Thygesen K. Independent prognostic value of serum creatine kinase isoenzyme MB mass, cardiac troponin T and myosin light chain levels in suspected acute myocardial infarction: analysis of 28 months of follow-up in 196 patients. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:574-81.
 96. Seino Y, Tomita Y, Takano T, Hayakawa H. Early identification of cardiac events with serum troponin T in patients with unstable angina. *Lancet* 1993;342:1236-7.
 97. Wu AHB, Lane PL. Metaanalysis in clinical chemistry: validation of cardiac troponin T as a marker for ischemic heart diseases. *Clin Chem* 1995;41:1228-33.
 98. Antman EM, Tanasevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coro-

- nary syndromes. *N Engl J Med* 1996;335:1342-9.
99. Stubbs P, Collinson O, Moseley D, Greenwood T, Noble M. Prognostic significance of admission troponin T concentrations in patients with myocardial infarction. *Circulation* 1996;94:1291-7.
 100. Galvani M, Ottani F, Ferrini D, Ladenson JH, Destro A, Baccos D, et al. Prognostic influence of elevated values of cardiac troponin I in patients with unstable angina. *Circulation* 1997;95:2053-9.
 101. Benamer H, Steg PG, Benessiano J, Vicaut E, Gaultier CJ, Boccara A, et al. Comparison of the prognostic value of C-reactive protein and troponin I in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1998;82:845-50.
 102. Christenson RH, Apple FS, Morgan DL. Cardiac troponin I measurement with the ACCESS immunoassay system: analytical and clinical performance characteristics. *Clin Chem* 1998;44:52-60.
 103. Olatidoye AG, Wu AH, Feng YJ, Waters D. Prognostic role of troponin T versus troponin I in unstable angina pectoris for cardiac events with meta-analysis comparing published studies. *Am J Cardiol* 1998;81:1405-10.
 104. Delborg M, Andersen K. Key factors in the identification of the high-risk patient with unstable coronary artery disease: clinical findings, resting 12-lead electrocardiogram, and continuous electrocardiographic monitoring. *Am J Cardiol* 1997;80:E35-9.
 105. Holmvang L, Andersen K. Relative contributions of a single-admission 12-lead electrocardiogram and early 24-hour continuous electrocardiographic monitoring for early risk stratification in patients with unstable coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1999;83:667-74.
 106. Newby LK, Christenson RH, Ohman EM, Armstrong PW, Thompson TD, Lee KL, et al. For The GUSTO-IIa Investigators. Value of serial troponin T measurements for early and late risk stratification in patient with acute coronary syndromes. *Circulation* 1998;98:1853-9.
 107. Antman EM, Cohen M, Bernink J, McCabe CH, Honacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI. A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000;284:835-42.
 108. Lindhal B, Venge P, Wallentin L. Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable angina coronary artery disease. The FRISC Study Group *Circulation* 1996;193:1651-7.
 109. Luscher MS, Thygesen K, Ravkilde J, Heickendorff L. Applicability of cardiac troponin T and I for early risk stratification in unstable coronary artery disease: TRIM Study Group: Thrombin Inhibition in Myocardial Ischemia. *Circulation* 1997;96:2578-85.
 110. Kontos MC, Jesse RL. Evaluation of the Emergency Department Chest Pain Patient. *Am J Cardiol* 2000;85:B32-9.
 111. Lindhal B, Verge P, Wallentin L. Troponin T identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit from long-term antithrombotic protection. Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:43-8.
 112. Morrow DA, Antman EM, Tanasijevic M. Cardiac troponin I for stratification of early outcomes and the efficacy of enoxaparin in unstable angina: a TIMI-11B substudy. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1812-7.
 113. Morrow DA, Rifai N, Tanasijevic MJ, Wybenga DR, De Lemos JA, Antman EM. Clinical efficiency of three assays for risk stratification in acute coronary syndromes: a Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) IIB Substudy. *Clin Chem* 2000;46: 453-60.
 114. Hamm CW, Heeschen C, Goldman B, Vahanian A, Adgey J, Miguel CM, et al. Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels: c7E3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina (CAPTURE) Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;340:1623-9.
 115. Heeschen C, Hamm CW, Goldman B, Deu A, Langenbrink L, White HD. Troponin concentrations for stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban. *Lancet* 1999;354:1757-62.
 116. Newby LK, Ohman M, Christenson RH, Moliterno DJ, Harrington RA, White HD. Benefit of glycoprotein IIb/IIIa inhibition in patients with acute coronary syndromes and troponin-T-positive status. The PARAGON-B Troponin T Substudy. *Circulation* 2001;103:2891-6.
 117. The PRISM Study Investigators. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. *N Engl J Med* 1998;338:1498-505.
 118. The PRISM-PLUS Study Investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Platelet receptor inhibition in ischemic syndrome management in patients limited by unstable signs and symptoms. *N Engl J Med* 1998;338: 1488-97.
 119. The PURSUIT Trial Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptafibatide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1998;339:436-43.
 120. The PARAGON Investigators. International, randomized, controlled trial of lamifiban (a platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor), heparin, or both in unstable angina. Platelet IIb/IIIa antagonism for the reduction of acute coronary syndromes events in a global organization network. *Circulation* 1998;97:2386-95.
 121. GUSTO IV ACS Investigators. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularization: the GUSTO IV ACS randomised trial. *Lancet* 2001;387:1915-24.
 122. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, White H, Theroux P, Van der Werf F, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet* 2002;359:189-98.
 123. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001;25:1879-87.
 124. Morrow DA, Cannon CP, Rifai N, Frey MJ, Vicari R, Lakkis N, et al for the TACTICS-TIMI 18 Investigators. Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and on-St elevation myocardial infarction: results from a randomized trial. *JAMA* 2001;286:2405-12.
 125. FRISC-II Investigators. Long-term low-molecular-mass heparin in unstable coronary artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *Lancet* 1999;354:701-7.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

González Pérez, N., Zapata Centeno, I., Gaona López, R., Aguayo Muñoz, A., Camacho Noguez, A., & López Carrillo, L. (2015). Balance hídrico: un marcador pronóstico de la evolución clínica en pacientes críticamente enfermos. Reporte preliminar. *Revista de La Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva*, 29(2), 70–84.

Balance hídrico: un marcador pronóstico de la evolución clínica en pacientes críticamente enfermos. Reporte preliminar

Netzahualcóyotl González Pérez,* Ivette Zapata Centeno,† Rodolfo Gaona López,* Alberto Aguayo Muñoz,‡ Adriana Camacho Noguez,‡ Lilia López Carrillo§

RESUMEN

Introducción: La reanimación hídrica en pacientes críticamente enfermos es de vital importancia para mantener el aporte de oxígeno; sin embargo, el déficit o exceso del aporte hídrico se traduce en resultados clínicos desfavorables.

Hipótesis: El balance hídrico positivo se asocia con un incremento en la morbilidad y mortalidad en pacientes críticamente enfermos.

Objetivo: Analizar la asociación del balance hídrico positivo con la morbilidad y mortalidad en pacientes críticamente enfermos.

Método: Se realizó un estudio longitudinal, de observación, prospectivo, serie de casos de 59 pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del Centro Médico ISSEMyM, con seguimiento de 28 días. Se aplicó ANOVA para identificar la asociación del balance hídrico, con las variables fisiológicas y bioquímicas de cada uno de los grupos divididos con base en su gravedad y edad. Finalmente, se analizó la probabilidad de supervivencia individual acumulada a lo largo del tiempo con el método de Kaplan-Meier y, mediante la prueba exacta de Fisher, se identificó si existía diferencia significativa de la supervivencia entre grupos.

Resultados: Con respecto a la diferencia en la supervivencia, no se demostró una reducción en ésta con un balance hídrico positivo al término del primer día en la UCI ($p = 0.237$); sin embargo, al continuar el seguimiento a tres días se demostró una tendencia a ocurrir, aunque sin ser significativa ($p = 0.054$), pero tras el seguimiento

SUMMARY

Introduction: The fluid resuscitation in critically ill patients is vital to keep the oxygen, however the deficit or excess of water intake results in adverse clinical outcomes.

Hypothesis: The positive fluid balance is associated with increased morbidity and mortality in critically ill patients.

Objective: To analyze the association of positive water balance with morbidity and mortality in critically ill patients.

Method: A longitudinal, observational, prospective, case series of 59 patients admitted to the Intensive Care Unit (ICU) ISSEMyM Medical Center with 28-day follow-up was performed. ANOVA was used to identify the association of water balance, the physiological and biochemical characteristics of each of the groups divided based on their severity and age variables. Finally the probability of individual survival accumulated over time with the method of Kaplan and Meier, using Fisher exact test was verified the existence of a significant difference in survival between groups.

Results: Regarding the difference in survival, a reduction was not demonstrated in this one with a water balance positive at the end of the first day in ICU ($p = 0.237$), however with continued monitoring to three days a tendency to occur was demonstrated, although not significant ($p = 0.054$), but after tracking patients until discharge from the ICU, the positive water balance itself was associated with a lower survival with a statistically significant association ($p = 0.000$).

* Residente de segundo grado de la Subespecialidad en Medicina del Enfermo en Estado Crítico.

† Residentes de primer grado de la Subespecialidad en Medicina del Enfermo en Estado Crítico.

§ Coordinadora de Urgencias y Terapia Intensiva.

Unidad de Cuidados Intensivos del Centro Médico Toluca del Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios (ISSEMyM).

Fecha de recepción: 15 de agosto 2014

Fecha de aceptación: 21 de agosto 2014

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/medicinacritica>

de los pacientes hasta su egreso de la UCI, el balance hídrico positivo sí estuvo relacionado con una menor supervivencia, siendo esta asociación estadísticamente significativa ($p = 0.000$).

Conclusiones: El balance hídrico, como marcador pronóstico de la evolución clínica debe reconocerse como un marcador potencialmente modificable y determinante del resultado clínico, una vez que se comprobó la asociación del balance hídrico positivo con una menor supervivencia en pacientes críticamente enfermos independientemente de su edad y de la gravedad medida por SOFA a su ingreso.

Palabras clave: Balance hídrico, reanimación hídrica, sobrecarga hídrica, mortalidad en pacientes críticamente enfermos, supervivencia en pacientes críticamente enfermos.

INTRODUCCIÓN

Mucho se sabe de la distribución normal del agua en el organismo, pero con respecto a la terapia hídrica, en una intervención común en pacientes críticamente enfermos, aún existen dudas en el tipo, dosis y toxicidad de los diferentes tipos disponibles. La descripción de reanimación con soluciones endovenosas es de hace dos siglos, siendo el Dr. Thomas Aitchison Latta el pionero en el uso de solución salina endovenosa para pacientes con choque hipovolémico que padecían cólera en Escocia.^{1,2}

En ausencia de intervenciones específicas, la optimización de parámetros hemodinámicos permanece como una piedra angular en el manejo de pacientes críticamente enfermos, con considerables controversias clínicas acerca de la naturaleza y grado de reanimación hídrica.³⁻⁵

Las guías actuales recomiendan la reanimación protocolizada y cuantitativa de pacientes con hipoperfusión tisular inducida por sepsis, sin embargo, el reemplazo no medido de un presunto déficit de líquidos necesita ser repetidamente cuestionado y, estar en favor de definir objetivamente metas individuales integrando parámetros hemodinámicos funcionales.^{2,6-8}

La administración de líquidos es con frecuencia necesaria para la estabilización hemodinámica de pacientes con sepsis grave o choque séptico. El tratamiento de estas patologías es habitualmente dirigido con base en metas, administrándose más líquido en las primeras seis horas, pero es de llamar la atención que aquéllos que reciben una menor cantidad de líquido durante las horas 7 a 72, requieren con menos frecuencia ventilación mecánica, por otra parte, un balance hídrico positivo se ha implicado en el desarrollo de falla renal y como precipitante del mecanismo de descompensación aguda de la falla cardiaca, aunque son pocos los datos que se tienen sobre el balance

Conclusions: The water balance, as a prognostic marker of clinical outcome should be recognized as a potentially modifiable determinant marker and clinical outcome, once the water balance of the positive association was found with a shorter survival in critically ill patients regardless of age and severity measured by SOFA on admission.

Key words: Water balance, fluid resuscitation, fluid overload, mortality in critically ill patients, survival in critically ill patients.

hídrico en el síndrome cardiorrenal. Se ha observado que en pacientes con choque séptico reanimados de acuerdo con las directrices actuales, un balance de líquidos más positivo a las 24 horas se asocia con un aumento en el riesgo de mortalidad.⁹⁻¹⁴

El manejo conservador de líquidos en pacientes con lesión pulmonar aguda puede mejorar los resultados clínicos incluyendo una reducción en la mortalidad y menos días de ventilación mecánica.^{15,16}

Las disnatremias son comunes al ingreso a la UCI y pueden afectar negativamente las funciones fisiológicas. La hipernatremia al ingreso a la UCI se encuentra en 2-9% de los pacientes, Polderman y colaboradores, describieron una serie de casos donde se hace énfasis en el tratamiento inadecuado de estos trastornos, involucrándose aquí el manejo hídrico. Por otra parte, existe insuficiente información acerca del cloruro, el cual también está relacionado con la terapia hídrica, y se ha implicado en el fracaso renal.¹⁷⁻¹⁹

Por lo anterior, el objetivo de este estudio fue determinar la asociación entre el balance hídrico con la morbilidad y mortalidad en pacientes en estado crítico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Longitudinal, de observación, prospectivo, serie de casos.

Diseño de estudio

Se realizó una hoja piloto de recolección de datos, la cual se llenó durante un mes, tiempo en que se realizaron ajustes en el orden de llenado y se incorporaron datos útiles para el propósito del estudio. Una vez establecida la hoja de recolección de datos se procedió a recabar la información contenida en expedientes de

pacientes que estuvieron hospitalizados en el Servicio de Terapia Intensiva durante los siguientes seis meses de iniciado el estudio. Al cabo de 28 días si el paciente ya no estaba hospitalizado se realizó una llamada vía telefónica a su domicilio para verificar su *status*.

Universo de trabajo

Expedientes clínicos de pacientes ingresados al Servicio de Terapia Intensiva del Centro Médico ISSEMyM del 1 de diciembre de 2013 al 30 de junio de 2014.

Criterios de inclusión

- Pacientes con derechohabencia que ingresan a terapia intensiva con prioridad I y II (de acuerdo con las guías para admisión a la UCI, egreso y triaje de la *Society of Critical Care Medicine*) en el periodo comprendido de diciembre de 2013 a junio de 2014.

Criterios de exclusión

- Pacientes con patología cardíaca ya conocida como causa de ingreso a la UCI.
- Pacientes que no son derechohabientes e ingresan a la UCI en tanto se logra el traslado a su unidad de adscripción.
- Pacientes que ingresan provenientes de otras unidades de terapia intensiva.
- Pacientes que ingresan a la UCI con una mortalidad calculada mayor a 90% por APACHE II o SOFA.

Criterios de eliminación

- Pacientes cuyo expediente se encuentra incompleto.
- Pacientes en quienes el seguimiento a 28 días no es posible.
- Pacientes que permanecen en la UCI por menos de 24 horas.

Hipótesis

El balance hídrico positivo se asocia con un incremento en la morbilidad y mortalidad en pacientes críticamente enfermos.

Objetivo general

Analizar la asociación del balance hídrico positivo con la morbilidad y mortalidad en pacientes críticamente enfermos.

Objetivos específicos

- Determinar la relación del balance hídrico y el tiempo de estancia en la UCI.
- Establecer la relación del balance hídrico con los días de ventilación mecánica.
- Determinar la asociación del balance hídrico con trastornos electrolíticos y lesión renal aguda.
- Determinar la asociación que existe entre el balance hídrico y la mortalidad.

Instrumento de investigación

Hoja de recolección de datos.

Edad. Se dividió a la población en dos grupos, mayores y menores de 50 años.

Fórmula para determinar balance hídrico. Cantidad de ingresos (en litros)-cantidad de egresos (en litros). Se consideró un balance hídrico positivo si fue mayor a 1 L y negativo a neutro si fue menor a 999 mL.

Variables fisiológicas respiratorias. Se incluyeron presión positiva al final de la espiración (PEEP), relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (PAFI) y gradiente alveolo-arterial (GA-a), la primera variable tomada de la pantalla principal de los ventiladores y las dos últimas con base en los resultados gasométricos.

Variables bioquímicas. Se incluyeron mediciones diarias de sodio, cloro, creatinina, urea, nitrógeno ureico, lactato, saturación venosa central.

El diagnóstico de lesión renal aguda fue con base en la disminución de la uresis a $< 0.5 \text{ mL/k/h}$ por seis horas o incremento de la creatinina 0.3 mg de la basal.

Morbilidad. Medida con base en la puntuación de SOFA, a mayor puntaje mayor morbilidad (gravedad), el punto de corte, para fines de nuestro estudio es, para SOFA alto 7 puntos o más y para SOFA bajo 6 puntos o menos.

Muerte. Definida como el término de la vida a los 28 días.

Límite de espacio

Expedientes clínicos de pacientes con derechohabencia que ingresan a la UCI.

Límite de tiempo

Se realizó en el periodo comprendido del 1 de diciembre de 2013 al 30 junio de 2014.

Análisis estadístico

Los pacientes fueron categorizados con base en su gravedad y edad al momento del ingreso utilizando la escala de SOFA, dándose seguimiento de las variables fisiológicas y bioquímicas de cada uno de los pacientes durante 28 días. Una vez con la base de datos, se aplicó ANOVA para identificar la asociación del balance hídrico con cada una de estas variables. Para identificar cuál media era diferente de cuál, se aplicó la prueba de contrastes de Tukey. Finalmente, se calculó la probabilidad de supervivencia individual acumulada a lo largo del tiempo con el método de Kaplan-Meier con base en el balance hídrico al primer día, tercer día y al momento del egreso de la UCI y, mediante la prueba exacta de Fisher se identificó si existía diferencia significativa de la supervivencia entre grupos.

Se utilizó el programa SPSS versión 21.

Aspectos éticos

El presente estudio se llevó a cabo de acuerdo con los principios éticos establecidos en la 18th Asamblea Médica Mundial (Helsinki, 1964), la información fue de carácter confidencial, sin utilizar los nombres propios que contenían los expedientes elegidos. La aplicación del instrumento para este estudio se realizó en las instalaciones del Centro Médico ISSEMyM, específicamente en el Servicio de Terapia Intensiva y en el área de archivo clínico previa autorización de la autoridad correspondiente.

Por tratarse de un estudio de tipo observacional, sin ningún tipo de intervención, no requirió de consentimiento informado.

RESULTADOS

Se reclutó un total de 59 pacientes que cumplieron cabalmente con los criterios de inclusión, recabándose la información necesaria para satisfacer lo requerido para nuestra investigación, dándose seguimiento de cada uno de los pacientes durante 28 días.

Se observó que los pacientes con un balance hídrico positivo al egreso de terapia intensiva, se asociaron a mayor mortalidad al día 28.

Existe la tendencia hacia una mayor supervivencia en pacientes críticamente enfermos en quienes se mantiene un balance hídrico neutro a negativo al primer día de estancia en la UCI comparado con aquéllos con un balance hídrico positivo, con una

mortalidad de 21.7 contra 7.7%, respectivamente, sin estar asociada ni con la gravedad a su ingreso ni con la edad (*Cuadro I*).

Al analizar el balance hídrico al tercer día de estancia en la UCI, nuevamente observamos una mayor supervivencia en el grupo con un balance hídrico negativo a neutro con respecto al grupo con un balance hídrico positivo, con una supervivencia de 72.7 y 7.7% respectivamente, llamando la atención que nuevamente es independiente de la gravedad estratificada por SOFA y de la edad de los pacientes (*Cuadro II*).

En el análisis de la supervivencia, considerando el balance hídrico al momento del egreso de la UCI, la diferencia es aún mayor, registrándose una mortalidad de 2.9% en aquellos pacientes con un balance hídrico neutro a negativo contra 40% del grupo con un balance hídrico positivo, siendo menor la supervivencia en este grupo en quienes ingresaron con mayor puntaje de SOFA y tuvieron más de 50 años (*Cuadro III*).

Se realizó ANOVA para determinar la asociación de las variables fisiológicas y bioquímicas obtenidas durante el primer día, tercer día y al momento del egreso de los pacientes.

En el grupo de variables generales, es decir, días de ventilación mecánica y días de estancia en la UCI, tras la normalización de los datos mediante su transformación logarítmica, no se encontró asociación entre un balance hídrico y una mayor estancia en el servicio ni más días con ventilación mecánica, con una p de 0.574 y 0.215, respectivamente (*Cuadro IV*).

Se observó, al analizar las variables de la función pulmonar, que ninguna de ellas estuvo asociada con el balance hídrico al primer día, tercer día ni al momento del egreso de la UCI (*Cuadro V*).

Al analizar la asociación del balance hídrico positivo con las variables bioquímicas medidas al primer día, tercer día y al momento del egreso, se observó que no existe asociación al menos con los trastornos electrolíticos, es decir, sobre la natremia y cloremia, sin embargo, sí se encontró que en el grupo con balance hídrico positivo, existen mayores niveles de creatinina, especialmente en el grupo con edad mayor a 50 años y con mayor nivel de gravedad de acuerdo con el puntaje de SOFA, siendo esta asociación significativa, ocurriendo lo mismo para el caso del nivel de BUN y urea con una p de 0.000. Por otra parte, se observaron mayores niveles de lactato promedio en general, en el grupo con balance hídrico positivo en comparación con el grupo con balance hídrico neutro a negativo (*Cuadro VI*).

Con respecto a la diferencia en la supervivencia, no se demostró una reducción en ésta con

un balance hídrico positivo al término del primer día en la UCI ($p = 0.237$); sin embargo, al continuar el seguimiento a tres días se demostró una tendencia a ocurrir, aunque sin ser significativa ($p = 0.054$), pero tras el seguimiento de los pacientes hasta su egreso de la UCI, el balance hídrico positivo sí estuvo relacionado con una menor supervivencia, siendo esta asociación estadísticamente significativa ($p = 0.000$) (*Cuadros VII a IX y Figuras 1 a 3*).

DISCUSIÓN

La terapia hídrica es una intervención común en pacientes críticamente enfermos y aún existen dudas en el tipo, dosis y toxicidad de los diferentes tipos disponibles.² En nuestro estudio se observó incremento en la morbilidad y mortalidad cuando el balance hídrico es positivo.

La reanimación de pacientes críticos puede ser vista en diferentes fases de acuerdo con el estado

Cuadro I. Balance hídrico en el primer día de estancia en la UCI categorizado con base en la gravedad y edad.

	Edad_SOFA_cat		Seguimiento a 28 días		
			Muere	Sobrevive	Total
Positivo	< 50 años-SOFA < 6 puntos	Recuento	2	6	8
		% dentro de Edad_SOFA_cat	25%	75%	100%
	< 50 años-SOFA > 6 puntos	Recuento	4	12	16
		% dentro de Edad_SOFA_cat	25%	75%	100%
	> 50 años-SOFA < 6 puntos	Recuento	2	12	14
		% dentro de Edad_SOFA_cat	14.3%	85.7%	100%
> 50 años-SOFA > 6 puntos	Recuento	2	6	8	
	% dentro de Edad_SOFA_cat	25%	75%	100%	
Total	Recuento	10	36	46	
	% dentro de Edad_SOFA_cat	21.7%	78.3%	100%	
Neutro a negativo	< 50 años-SOFA < 6 puntos	Recuento	0	5	5
		% dentro de Edad_SOFA_cat	0%	100%	100%
	< 50 años-SOFA > 6 puntos	Recuento	0	3	3
		% dentro de Edad_SOFA_cat	0%	100%	100%
	> 50 años-SOFA < 6 puntos	Recuento	1	2	3
		% dentro de Edad_SOFA_cat	33.3%	66.7%	100%
	> 50 años-SOFA > 6 puntos	Recuento	0	2	2
		% dentro de Edad_SOFA_cat	0%	100%	100%
	Total	Recuento	1	12	13
		% dentro de Edad_SOFA_cat	7.7%	92.3%	100%
Total	< 50 años-SOFA < 6 puntos	Recuento	2	11	13
		% dentro de Edad_SOFA_cat	15.4%	84.6%	100%
	< 50 años-SOFA > 6 puntos	Recuento	4	15	19
		% dentro de Edad_SOFA_cat	21.1%	78.9%	100%
	> 50 años-SOFA < 6 puntos	Recuento	3	14	17
		% dentro de Edad_SOFA_cat	17.6%	82.4%	100%
	> 50 años-SOFA > 6 puntos	Recuento	2	8	10
		% dentro de Edad_SOFA_cat	20%	80%	100%
	Total	Recuento	11	48	59
		% dentro de Edad_SOFA_cat	18.6%	81.4%	100%

Fuente: base de datos.

clínico, con metas correspondientes para la administración de líquidos. En la primera fase de reanimación, la meta es la restauración del volumen intravascular efectivo, la perfusión de órganos y la oxigenación tisular. En la segunda fase, de mantenimiento, la meta es conservar la homeostasis del volumen intravascular. El objetivo es mitigar la excesiva acumulación hídrica y prevenir la sobrecarga innecesaria. La fase final, de remoción de líquidos, corresponde a la estabilización. La lesión secunda-

ria a órganos puede resultar de la falla en la remoción de volumen hemodinámicamente innecesario.²

Un pequeño estudio clínico de pacientes críticos con edema pulmonar, encontró que un balance positivo de líquidos superior a 1 L en más de 36 horas está asociado con más tiempo de permanencia en la UCI y en el hospital.¹² Sin embargo, en nuestro estudio no hubo una diferencia estadísticamente significativa en la media de los días de estancia en la UCI en los grupos formados al combinar el balance hídrico con el ni-

Cuadro II. Balance hídrico al día tres de estancia en la UCI categorizado con base en la gravedad y edad.

	Edad_SOFA_cat		Seguimiento a 28 días		
			Muere	Sobrevive	Total
Positivo	< 50 años-SOFA < 6 puntos	Recuento	1	5	6
		% dentro de Edad_SOFA_cat	16.7%	83.3%	100%
	< 50 años-SOFA > 6 puntos	Recuento	4	8	12
		% dentro de Edad_SOFA_cat	33.3%	66.7%	100%
	> 50 años-SOFA < 6 puntos	Recuento	2	7	9
% dentro de Edad_SOFA_cat		22.2%	77.8%	100%	
> 50 años-SOFA > 6 puntos	Recuento	2	4	6	
	% dentro de Edad_SOFA_cat	33.3%	66.7%	100%	
	Total	Recuento	9	24	33
		% dentro de Edad_SOFA_cat	27.3%	72.7%	100%
Neutro a negativo	< 50 años-SOFA < 6 puntos	Recuento	1	6	7
		% dentro de Edad_SOFA_cat	14.3%	85.7%	100%
	< 50 años-SOFA > 6 puntos	Recuento	0	7	7
		% dentro de Edad_SOFA_cat	0%	100%	100%
	> 50 años-SOFA < 6 puntos	Recuento	1	7	8
% dentro de Edad_SOFA_cat		12.5%	87.5%	100%	
> 50 años-SOFA > 6 puntos	Recuento	0	4	4	
	% dentro de Edad_SOFA_cat	0%	100%	100%	
	Total	Recuento	2	24	26
		% dentro de Edad_SOFA_cat	7.7%	92.3%	100%
Total	< 50 años-SOFA < 6 puntos	Recuento	2	11	13
		% dentro de Edad_SOFA_cat	15.4%	84.6%	100%
	< 50 años-SOFA > 6 puntos	Recuento	4	15	19
		% dentro de Edad_SOFA_cat	21.1%	78.9%	100%
	> 50 años-SOFA < 6 puntos	Recuento	3	14	17
% dentro de Edad_SOFA_cat		17.6%	82.4%	100%	
> 50 años-SOFA > 6 puntos	Recuento	2	8	10	
	% dentro de Edad_SOFA_cat	20%	80%	100%	
	Total	Recuento	11	48	59
		% dentro de Edad_SOFA_cat	18.6%	81.4%	100%

Fuente: base de datos.

vel de gravedad por puntaje de SOFA y grupo etario, pero debe considerarse que en nuestro análisis, para la asociación de esta variable en específico (días de estancia en la UCI) se realizó tomando en cuenta el balance hídrico en las primeras 24 horas de estancia en la UCI, un tiempo menor al del estudio referido y, en población con distinto motivo de ingreso a la UCI, es decir un grupo más heterogéneo.

Las disnatremias (hiponatremia e hipernatremia) son comunes al ingreso a la UCI y pueden afectar negativamente las funciones fisiológicas. La prevalencia de hiponatremia al ingreso en la UCI, reportada en

publicaciones extranjeras, es entre 13.7 y 15%. En un análisis retrospectivo, la hiponatremia grave ($Na < 125$ mmol/L) al ingreso a la UCI se sugirió como un predictor independiente de mortalidad hospitalaria.¹⁷

Polderman y colaboradores, describieron una serie de casos con 34 pacientes que presentaban hipernatremia al ingreso a la UCI, y 22 pacientes que desarrollaron hipernatremia en la UCI, demostrando un tratamiento inadecuado o tardío en el último grupo. Aiyagari y colaboradores, estudiaron a 339 pacientes con hipernatremia en una UCI neurológica y se encontró que la hipernatremia se asoció con el uso de

Cuadro III. Balance hídrico al egreso de la UCI categorizado con base en la gravedad y edad.

	Edad_SOFA_cat		Seguimiento a 28 días		Total
			Muere	Sobrevive	
Positivo	< 50 años-SOFA < 6 puntos	Recuento	2	4	6
		% dentro de Edad_SOFA_cat	33.3%	66.7%	100%
	< 50 años-SOFA > 6 puntos	Recuento	4	6	10
		% dentro de Edad_SOFA_cat	40%	60%	100%
	> 50 años-SOFA < 6 puntos	Recuento	2	4	6
% dentro de Edad_SOFA_cat		33.3%	66.7%	100%	
> 50 años-SOFA > 6 puntos	Recuento	2	1	3	
	% dentro de Edad_SOFA_cat	66.7%	33.3%	100%	
	Total	Recuento	10	15	25
	% dentro de Edad_SOFA_cat	40%	60%	100%	
Neutro negativo	< 50 años-SOFA < 6 puntos	Recuento	0	7	7
		% dentro de Edad_SOFA_cat	0%	100%	100%
	< 50 años-SOFA > 6 puntos	Recuento	0	9	9
		% dentro de Edad_SOFA_cat	0%	100%	100%
	> 50 años-SOFA < 6 puntos	Recuento	1	10	11
% dentro de Edad_SOFA_cat		9.1%	90.9%	100%	
> 50 años-SOFA > 6 puntos	Recuento	0	7	7	
	% dentro de Edad_SOFA_cat	0%	100%	100%	
	Total	Recuento	1	33	34
	% dentro de Edad_SOFA_cat	2.9%	97.1%	100%	
Total	< 50 años-SOFA < 6 puntos	Recuento	2	11	13
		% dentro de Edad_SOFA_cat	15.4%	84.6%	100%
	< 50 años-SOFA > 6 puntos	Recuento	4	15	19
		% dentro de Edad_SOFA_cat	21.1%	78.9%	100%
	> 50 años-SOFA < 6 puntos	Recuento	3	14	17
% dentro de Edad_SOFA_cat		17.6%	82.4%	100%	
> 50 años-SOFA > 6 puntos	Recuento	2	8	10	
	% dentro de Edad_SOFA_cat	20%	80%	100%	
	Total	Recuento	11	48	59
	% dentro de Edad_SOFA_cat	18.6%	81.4%	100%	

Fuente: base de datos.

manitol, insuficiencia renal, la ventilación mecánica y un aumento en la tasa de mortalidad. En pacientes no ingresados en la UCI, Palevsky y colaboradores identificaron un defecto en la concentración urinaria, aumento de las pérdidas insensibles y enterales, además de un inadecuado manejo hídrico como factores responsables del desarrollo de hipernatremia.¹⁸

A pesar de que, en el estudio publicado por Hoorn se concluyó que la mayoría de los pacientes (93%) desarrollan hipernatremia en la UCI por factores relacionados con su tratamiento, sorprendió que, en nuestro estudio, con respecto a la asociación entre el balance hídrico positivo y la presencia de disnatremia, ésta no fue significativa ($p = 0.247$),

y tampoco existió asociación con la presencia de discloremia ($p = 0.301$); lo anterior puede estar relacionado con la aplicación cada vez en aumento en nuestra unidad del protocolo de Kaplan²⁰ para prevenir estas complicaciones en pacientes que requieren grandes cantidades de líquidos intravenosos. Es especialmente importante la ausencia de esta asociación entre ambas, considerando que la hipernatremia es definida como un predictor independiente de mortalidad.¹⁸ La relevancia de lo anterior se extiende además a cuestiones administrativas, considerando que la presencia de hipernatremia adquirida en la UCI se ha considerado un indicador de calidad.^{17,18}

Cuadro IV. ANOVA para variables generales.

	Edad_SOFA_cat	Balance hídrico positivo			Balance hídrico negativo o neutro		
		N	Media	Desviación típica	N	Media	Desviación típica
Balance hídrico al primer día	< 50 años-SOFA < 6 puntos	6	4,544.83	4,950.682	7	835.00	1,832.697
	< 50 años-SOFA > 6 puntos	10	2,461.00	1,336.119	9	1,006.22	1,755.054
	> 50 años-SOFA < 6 puntos	6	2,170.17	1,604.824	11	2,195.73	2,021.746
	> 50 años-SOFA > 6 puntos	3	4,354.00	2,684.667	7	696.43	1,741.551
	Total	25	3,118.48	2,831.448	34	1,292.03	1,887.204
Balance hídrico al tercer día	< 50 años-SOFA < 6 puntos	6	7,148.17	7,019.245	7	335.71	2,027.285
	< 50 años-SOFA > 6 puntos	10	4,919.90	2,133.003	9	-392.67	4,382.798
	> 50 años-SOFA < 6 puntos	6	5,402.17	2,776.763	11	-412.45	2,724.755
	> 50 años-SOFA > 6 puntos	3	4,353.67	2,087.070	7	174.00	4,830.235
	Total	25	5,502.48	3,863.415	34	-132.44	3,465.081
Balance hídrico al egreso	< 50 años-SOFA < 6 puntos	6	7,922.33	7,624.226	7	-6,554.43	7,804.947
	< 50 años-SOFA > 6 puntos	10	4,344.30	1,873.555	9	-7,035.67	4,576.888
	> 50 años-SOFA < 6 puntos	6	4,768.50	3,119.381	11	-5,033.64	5,419.465
	> 50 años-SOFA > 6 puntos	3	3,945.00	1,888.902	7	-8,977.00	4,778.103
	Total	25	5,256.92	4,260.158	34	-6,688.56	5,591.578
Días de ventilación mecánica transformada	< 50 años-SOFA < 6 puntos	5	1.602867	.5876040	12	1.63822	.9397480
	< 50 años-SOFA > 6 puntos	8	1.758575	.9192317	17	1.54691	1.0725154
	> 50 años-SOFA < 6 puntos	5	2.305697	.8803189	15	1.97853	.8596721
	> 50 años-SOFA > 6 puntos	3	.963457	.9034936	10	1.55305	.9371264
	Total	21	1.738181	.8813146	54	1.68823	.9535015
Días de estancia en la UCI transformada	< 50 años-SOFA < 6 puntos	6	1.713837	1.1111483	13	1.86189	.9715128
	< 50 años-SOFA > 6 puntos	10	1.662732	.9034856	19	1.73639	.9401479
	> 50 años-SOFA < 6 puntos	6	2.118413	.9478163	17	1.98001	.8188948
	> 50 años-SOFA > 6 puntos	3	1.194506	.5555484	10	1.81599	.6517947
	Total	25	1.728173	.9228818	59	1.84773	.8543447

Fuente: base de datos.

Se ha reportado en la literatura internacional, especialmente en pacientes con lesión pulmonar aguda, que el manejo conservador de líquidos puede

mejorar los resultados, incluyendo menos días de ventilación mecánica. La campaña «Sobreviviendo a la sepsis» provee metas de reanimación y estra-

Cuadro V. ANOVA para variables de la función pulmonar.

	Edad_SOFA_cat	Balance hídrico positivo			Balance hídrico negativo o neutro		
		N	Media	Desviación típica	N	Media	Desviación típica
PEEP inicial	< 50 años-SOFA < 6 puntos	5	7.60	3.647	7	8.71	4.716
	< 50 años-SOFA > 6 puntos	8	7.88	1.727	9	9.33	3.240
	> 50 años-SOFA < 6 puntos	5	10.20	6.017	10	11.00	4.137
	> 50 años-SOFA > 6 puntos	3	8.33	4.933	7	9.71	2.690
	Total	21	8.43	3.802	33	9.79	3.706
PEEP al tercer día	< 50 años-SOFA < 6 puntos	5	10.00	3.742	7	8.71	5.090
	< 50 años-SOFA > 6 puntos	8	8.13	1.553	8	9.88	2.997
	> 50 años-SOFA < 6 puntos	5	11.60	4.722	10	9.70	2.830
	> 50 años-SOFA > 6 puntos	3	8.33	4.933	7	8.43	2.149
	Total	21	9.43	3.558	32	9.25	3.263
PEEP promedio	< 50 años-SOFA < 6 puntos	5	9.160000	3.1508729	7	7.77142	2.8558211
	< 50 años-SOFA > 6 puntos	8	7.862500	1.6834807	8	8.92500	2.0232576
	> 50 años-SOFA < 6 puntos	5	11.10000	4.5436769	10	9.44000	2.1261337
	> 50 años-SOFA > 6 puntos	3	7.733333	3.9004273	7	7.92857	1.5217471
	Total	21	8.923810	3.2386579	32	8.61562	2.1851566
PAFI inicial	< 50 años-SOFA < 6 puntos	5	228.000	88.9466	7	256.000	133.4379
	< 50 años-SOFA > 6 puntos	8	184.750	76.6565	9	189.556	93.0432
	> 50 años-SOFA < 6 puntos	5	105.960	54.6068	10	145.400	49.7018
	> 50 años-SOFA > 6 puntos	3	180.333	71.2484	7	180.557	99.6347
	Total	21	175.657	81.7234	33	188.361	98.2354
PAFI al tercer día	< 50 años-SOFA < 6 puntos	6	172.50	91.526	7	232.71	108.280
	< 50 años-SOFA > 6 puntos	9	171.33	73.108	8	157.88	56.789
	> 50 años-SOFA < 6 puntos	5	151.60	77.261	11	190.09	49.496
	> 50 años-SOFA > 6 puntos	3	185.33	74.009	7	186.29	56.166
	Total	23	169.17	74.441	33	190.52	70.148
PAFI promedio	< 50 años-SOFA < 6 puntos	6	205.4166	72.480629	7	266.571	100.26275
	< 50 años-SOFA > 6 puntos	9	183.1555	41.777000	8	179.437	64.155746
	> 50 años-SOFA < 6 puntos	5	136.1800	59.290151	11	181.172	40.284118
	> 50 años-SOFA > 6 puntos	3	179.0000	53.563047	7	181.371	47.218277
	Total	23	178.2086	57.810371	33	198.909	70.583896
Gradiente A-a inicial	< 50 años-SOFA < 6 puntos	6	137.667	60.6883	7	136.271	170.2766
	< 50 años-SOFA > 6 puntos	8	178.250	117.3222	9	178.556	134.9066
	> 50 años-SOFA < 6 puntos	5	316.800	131.0065	11	219.000	105.2270
	> 50 años-SOFA > 6 puntos	3	200.667	131.0204	7	228.257	134.1191
	Total	22	201.727	122.0840	34	193.168	132.4317
Gradiente A-a al tercer día	< 50 años-SOFA < 6 puntos	6	206.3333	135.71391	7	105.371	108.44694
	< 50 años-SOFA > 6 puntos	8	179.2125	132.99169	9	152.333	108.75775
	> 50 años-SOFA < 6 puntos	5	191.9400	138.73362	11	125.527	71.131049
	> 50 años-SOFA > 6 puntos	3	191.6666	114.85788	7	157.814	117.27620
	Total	22	191.2000	123.78912	34	135.120	97.201433
Gradiente A-a promedio	< 50 años-SOFA < 6 puntos	6	153.1333	72.356662	7	74.6285	59.362774
	< 50 años-SOFA > 6 puntos	8	135.1000	40.240810	9	134.844	103.49875
	> 50 años-SOFA < 6 puntos	5	224.1400	119.52718	11	145.909	44.800568
	> 50 años-SOFA > 6 puntos	3	186.3333	17.243356	7	144.842	76.822432
	Total	22	167.2409	76.218324	34	128.085	75.517488

Fuente: base de datos.

Cuadro VI. ANOVA para variables bioquímicas.

	Edad_SOFA_cat	Balance hídrico positivo			Balance hídrico negativo o neutro		
		N	Media	Desviación típica	N	Media	Desviación típica
Na inicial	< 50 años-SOFA < 6 puntos	6	138.00000	5.3351664	7	138.500	2.8722813
	< 50 años-SOFA > 6 puntos	10	139.13000	4.7618974	9	142.100	3.3570821
	> 50 años-SOFA < 6 puntos	6	139.30000	4.0865633	11	138.063	5.6968891
	> 50 años-SOFA > 6 puntos	3	128.00000	12.1243557	7	142.400	8.3216585
	Total	25	137.56400	6.5893146	34	140.114	5.5493998
Na al tercer día	< 50 años-SOFA < 6 puntos	6	142.15000	5.1975956	7	142.142	5.6136314
	< 50 años-SOFA > 6 puntos	10	139.59000	4.2756286	9	141.144	1.7706716
	> 50 años-SOFA < 6 puntos	6	140.85000	3.6865973	11	142.009	4.2889287
	> 50 años-SOFA > 6 puntos	3	138.33333	4.9328829	7	144.942	4.4466681
	Total	25	140.35600	4.3547943	34	142.411	4.1863244
Na promedio	< 50 años-SOFA < 6 puntos	6	138.36666	4.3089055	7	140.357	3.0026972
	< 50 años-SOFA > 6 puntos	10	138.26000	2.8375263	9	139.966	1.9300259
	> 50 años-SOFA < 6 puntos	6	140.23333	2.8959742	11	139.181	3.5555079
	> 50 años-SOFA > 6 puntos	3	135.16666	4.2524503	7	142.485	4.6584792
	Total	25	138.38800	3.5066984	34	140.311	3.4321797
Cl inicial	< 50 años-SOFA < 6 puntos	6	106.917	10.2439	7	108.729	3.9161
	< 50 años-SOFA > 6 puntos	10	106.010	8.3267	9	110.611	4.0603
	> 50 años-SOFA < 6 puntos	6	109.383	3.1435	11	106.173	6.5003
	> 50 años-SOFA > 6 puntos	3	98.333	8.6217	7	110.314	6.6874
	Total	25	106.116	8.1560	34	108.726	5.6034
Cl al tercer día	< 50 años-SOFA < 6 puntos	6	107.63333	10.1020130	7	106.928	5.2690019
	< 50 años-SOFA > 6 puntos	10	105.10000	9.1352796	9	108.533	5.8645119
	> 50 años-SOFA < 6 puntos	6	108.91666	3.7037369	11	100.090	27.021785
	> 50 años-SOFA > 6 puntos	3	102.26666	6.9866539	7	97.7714	36.345596
	Total	25	106.28400	8.0168926	34	103.255	22.248816
Cl promedio	< 50 años-SOFA < 6 puntos	6	104.600	8.3912	7	105.986	5.6890
	< 50 años-SOFA > 6 puntos	10	102.710	6.4032	9	106.533	3.3008
	> 50 años-SOFA < 6 puntos	6	108.167	2.4312	11	105.300	4.1835
	> 50 años-SOFA > 6 puntos	3	101.300	5.7158	7	107.743	6.2220
	Total	25	104.304	6.3196	34	106.271	4.6560
Creatinina inicial	< 50 años-SOFA < 6 puntos	6	2.216667	3.7225027	7	.564286	.2241173
	< 50 años-SOFA > 6 puntos	10	.980000	.3925982	9	.694444	.4995526
	> 50 años-SOFA < 6 puntos	6	1.263333	.3847943	11	.961818	.5053478
	> 50 años-SOFA > 6 puntos	3	4.933333	2.0526406	7	1.63428	.9002195
	Total	25	1.819200	2.2246459	34	.947647	.6656556
Creatinina al tercer día	< 50 años-SOFA < 6 puntos	6	2.553333	3.8317133	7	.490000	.1665333
	< 50 años-SOFA > 6 puntos	10	.838000	.5043103	9	.618889	.2871169
	> 50 años-SOFA < 6 puntos	6	1.308333	1.2876710	11	.753636	.3270863
	> 50 años-SOFA > 6 puntos	3	3.030000	.8453993	7	1.47000	1.1399561
	Total	25	1.625600	2.0747210	34	.811176	.6471933
Creatina promedio	< 50 años-SOFA < 6 puntos	6	2.170000	2.9536080	7	.467143	.1381683
	< 50 años-SOFA > 6 puntos	10	.783000	.4024936	9	.566667	.3253844
	> 50 años-SOFA < 6 puntos	6	1.283333	1.1923366	11	.660909	.2088758
	> 50 años-SOFA > 6 puntos	3	3.800000	1.6522712	7	1.04285	.6687479
	Total	25	1.598000	1.8415483	34	.674706	.4059649
BUN inicial	< 50 años-SOFA < 6 puntos	6	22.216667	21.8956084	7	10.1428	3.5846232
	< 50 años-SOFA > 6 puntos	10	18.630000	7.6544903	9	16.5666	8.6411805
	> 50 años-SOFA < 6 puntos	6	29.866667	12.0813355	11	19.8181	11.837720
	> 50 años-SOFA > 6 puntos	3	89.666667	40.1289588	7	38.7142	22.417064
	Total	25	30.712000	28.2834510	34	20.8558	15.863225

Continúa Cuadro VI. ANOVA para variables bioquímicas.

	Edad_SOFA_cat	Balance hídrico positivo			Balance hídrico negativo o neutro		
		N	Media	Desviación típica	N	Media	Desviación típica
BUN al tercer día	< 50 años-SOFA < 6 puntos	6	20.516667	12.7916249	7	9.14285	5.4454437
	< 50 años-SOFA > 6 puntos	10	17.530000	10.8947541	9	14.2111	7.1774725
	> 50 años-SOFA < 6 puntos	6	24.383333	14.2176533	11	18.9727	11.246163
	> 50 años-SOFA > 6 puntos	3	66.133333	9.4368074	7	35.1571	28.324656
	Total	25	25.724000	19.1690349	34	19.0205	16.861679
BUN promedio	< 50 años-SOFA < 6 puntos	6	24.916667	19.4906559	7	9.95714	2.8837806
	< 50 años-SOFA > 6 puntos	10	19.220000	11.7839627	9	15.0111	6.5033538
	> 50 años-SOFA < 6 puntos	6	27.200000	11.9096599	11	17.5000	9.7123633
	> 50 años-SOFA > 6 puntos	3	79.800000	17.0493402	7	26.4571	13.247749
	Total	25	29.772000	23.4900071	34	17.1323	10.143806
Urea inicial	< 50 años-SOFA < 6 puntos	6	47.783333	46.6480189	7	21.9000	7.5546895
	< 50 años-SOFA > 6 puntos	10	40.400000	16.5105354	9	35.5555	18.636061
	> 50 años-SOFA < 6 puntos	6	63.950000	26.0708074	11	42.5363	25.596182
	> 50 años-SOFA > 6 puntos	3	192.00000	85.7379729	7	82.8142	48.057445
	Total	25	66.016000	60.4262269	34	44.7323	33.997074
Urea al tercer día	< 50 años-SOFA < 6 puntos	6	44.050000	27.1312919	7	19.7714	12.046951
	< 50 años-SOFA > 6 puntos	10	37.740000	23.0903636	9	30.4666	15.450889
	> 50 años-SOFA < 6 puntos	6	52.650000	30.3552796	11	40.8090	24.183691
	> 50 años-SOFA > 6 puntos	3	141.76666	20.1534943	7	74.6000	60.298396
	Total	25	55.316000	40.9334081	34	40.6970	35.886027
Urea promedio	< 50 años-SOFA < 6 puntos	6	53.733333	41.8116571	7	22.3285	7.7416007
	< 50 años-SOFA > 6 puntos	10	39.970000	25.7495221	9	32.2111	13.822395
	> 50 años-SOFA < 6 puntos	6	58.516667	25.4714284	11	37.8181	20.817916
	> 50 años-SOFA > 6 puntos	3	170.70000	36.7827405	7	62.8428	38.960187
	Total	25	63.412000	50.5765041	34	38.2970	25.624083
Lactato promedio	< 50 años-SOFA < 6 puntos	6	2.801667	2.6209954	7	1.20285	.2733566
	< 50 años-SOFA > 6 puntos	10	2.350000	2.5404505	9	1.07777	.3898005
	> 50 años-SOFA < 6 puntos	6	1.583333	.4445972	11	1.25000	.2991655
	> 50 años-SOFA > 6 puntos	3	2.100000	1.2529964	7	1.55714	.5798193
	Total	25	2.244400	2.0536636	34	1.25794	.4088697
SvcO ₂ promedio	< 50 años-SOFA < 6 puntos	5	74.580000	7.0471271	7	76.2285	3.6164966
	< 50 años-SOFA > 6 puntos	9	70.622222	7.7072657	8	74.1750	1.6006695
	> 50 años-SOFA < 6 puntos	6	75.583333	6.1359324	10	73.6900	4.5964842
	> 50 años-SOFA > 6 puntos	3	81.333333	3.7859389	7	78.4285	3.2668610
	Total	23	74.173913	7.2951551	32	75.4031	3.8556606

Fuente: base de datos.

www.medigraphic.org.mx

teguas conservadoras de líquidos para pacientes con lesión pulmonar establecida que no tienen evidencia de hipoperfusión.¹⁵ Un balance hídrico positivo se asocia con un peor resultado de LPA/SIRA¹⁶ y, por lo tanto, a más días de ventilación mecánica. Nuestro estudio no demostró una diferencia estadísticamente significativa en la media de los días de ventilación mecánica, probablemente por el tamaño de la muestra.

En pacientes con sepsis con lesión pulmonar, el balance entre la reanimación temprana dirigida con base en metas para lograr una adecuada reanimación acoplada con el uso tardío de diuréticos y «des-reanimación» puede mejorar los resultados.²

La lesión renal aguda puede estar relacionada con anomalías en el volumen circulante efectivo. Sin embargo, los efectos de la disminución relativa del volumen circulante efectivo sobre el flujo sanguíneo re-

nal no están claros. Brenner y colaboradores, midieron el FSR y las resistencias vasculares renales en ocho pacientes sépticos usando un catéter de termodilución percutánea en la vena renal. En su serie, la LRA ocu-

rió en la mayoría de casos a pesar de las mediciones hemodinámicas que sugerían preservación del FSR.¹¹

Varias líneas de investigación evidencian que la terapia hídrica, en lugar de preservar la función

Cuadro VII. Supervivencia durante el seguimiento a 28 días considerando el balance hídrico al primer día.

			Seguimiento a 28 días		Total
			Muere	Sobrevive	
Balance	Positivo	Recuento	10	36	46
		% dentro de BH_Bd1	21.7	78.3	100.0
		% del total	16.9	61.0	78.0
	Neutro a negativo	Recuento	1	12	13
		% dentro de BH_Bd1	7.7	92.3	100.0
		% del total	1.7	20.3	22.0
Total		Recuento	11	48	59
		% dentro de BH_Bd1	18.6	81.4	100.0
		% del total	18.6	81.4	100.0

Prueba exacta de Fisher 0.237.

Fuente: base de datos.

Cuadro VIII. Supervivencia durante el seguimiento a 28 días considerando el balance hídrico al tercer día.

			Seguimiento a 28 días		Total
			Muere	Sobrevive	
Balance	Positivo	Recuento	9	24	33
		% dentro de BH_Bd3	27.3	72.7	100.0
		% del total	15.3	40.7	55.9
	Neutro a negativo	Recuento	2	24	26
		% dentro de BH_Bd3	7.7	92.3	100.0
		% del total	3.4	40.7	44.1
Total		Recuento	11	48	59
		% dentro de BH_Bd3	18.6	81.4	100.0
		% del total	18.6	81.4	100.0

Prueba exacta de Fisher 0.054.

Cuadro IX. Supervivencia durante el seguimiento a 28 días considerando el balance hídrico al egreso de la UCI.

			Seguimiento a 28 días		Total
			Muere	Sobrevive	
Balance	Positivo	Recuento	10	15	25
		% dentro de BH_egreso	40.0	60.0	100.0
		% del total	16.9	25.4	42.4
	Neutro a negativo	Recuento	1	33	34
		% dentro de BH_egreso	2.9	97.1	100.0
		% del total	1.7	55.9	57.6
Total		Recuento	11	48	59
		% dentro de BH_egreso	18.6	81.4	100.0
		% del total	18.6	81.4	100.0

Prueba exacta de Fisher 0.000.

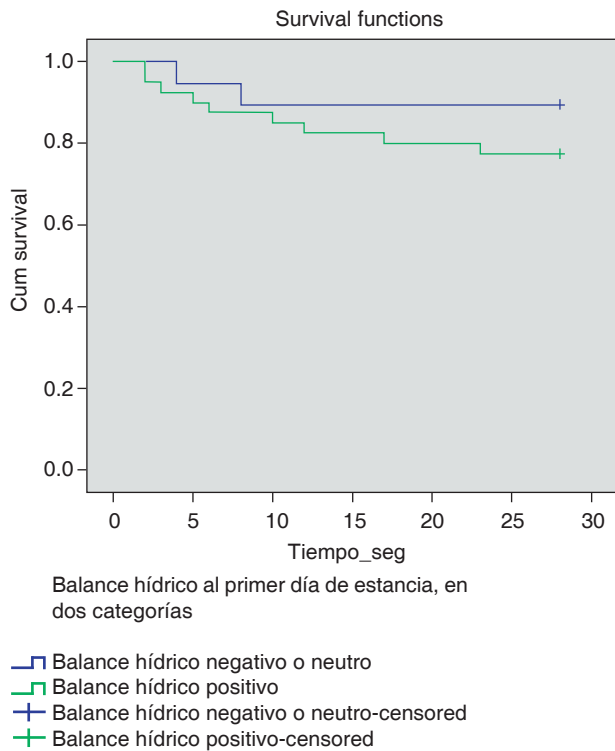


Figura 1. Curva de Kaplan-Meier para la diferencia en la supervivencia entre el grupo de balance hídrico positivo y negativo al primer día de estancia en la UCI.

renal, al generar sobrecarga de líquidos, de hecho puede provocar o empeorar la lesión renal aguda.³ Lo anterior se demostró al observar los niveles mayores de creatinina promedio en pacientes con balance hídrico positivo, guardando una asociación significativa con una p de 0.000, siendo esta significancia mantenida también para los niveles de urea y BUN desde el primer día, continuando así hasta el tercer día y el momento del egreso.

En 2001, el grupo de Emanuel Rivers nos enseñó que la falla para lograr la estabilidad hemodinámica temprana en pacientes con choque es extremadamente difícil de compensar más tarde.¹ Pero pese a lo anterior, la acumulación hídrica es un predictor de mortalidad, esta observación pone en relieve la importancia de vigilar el equilibrio hídrico en la enfermedad crítica, en particular, después de la fase inicial de reanimación, donde el consumo de líquidos obligatorio puede superar con creces la eliminación, lo que lleva a la acumulación rápida de líquidos.²

En nuestro estudio se observaron, con respecto a la diferencia en la supervivencia, datos muy interesantes, en primer lugar, no se demostró una menor supervivencia con un balance hídrico positivo al término del primer

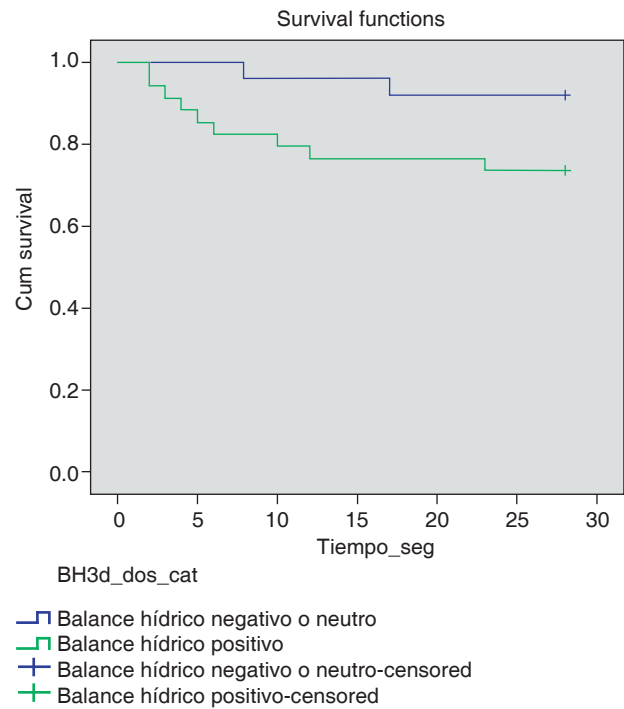


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier para la diferencia en la supervivencia entre el grupo de balance hídrico positivo y negativo al tercer día de estancia en la UCI.

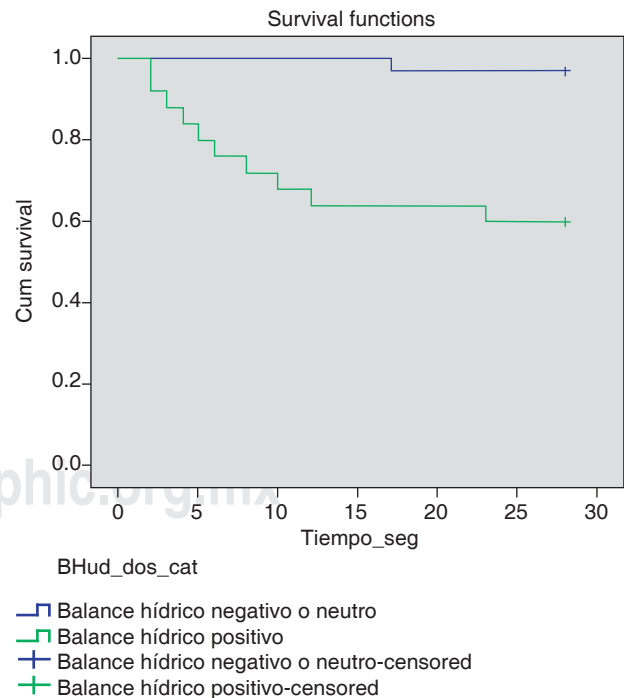


Figura 3. Curva de Kaplan-Meier para la diferencia en la supervivencia entre el grupo de balance hídrico positivo y negativo al egreso de la UCI.

día en la UCI ($p = 0.237$); sin embargo, al continuar el seguimiento a tres días, la asociación parecía ocurrir, aunque sin ser significativa ($p = 0.054$), pero tras el seguimiento de los pacientes hasta su egreso de la UCI, el balance hídrico positivo sí estuvo relacionado con una menor supervivencia, siendo esta asociación estadísticamente significativa ($p = 0.000$).

Lo anterior es comparable con lo reportado a nivel internacional, siendo así que en el análisis de datos del estudio VASST (*Vasopressin in Septic Shock Trial*), los pacientes ubicados en los cuartiles superiores de administración de líquidos o balance positivo a las 12 horas y 4 días, tuvieron significativamente mayor riesgo de muerte. Un re-análisis de los datos del estudio RENAL (*Randomized Evaluation of Normal vs Augmented Level*) ha demostrado que, en pacientes con lesión renal aguda que requieren terapia de reemplazo renal en la UCI, un balance hídrico promedio diario negativo fue asociado de manera independiente con un menor riesgo de muerte.³

Un análisis retrospectivo desarrollado en el Hospital Barnes-Jewish y en la UCI del Centro Médico Mayo, ambos de Estados Unidos, en pacientes con lesión pulmonar según la definición del Consenso Americano-Europeo dentro de las siguientes 72 horas de iniciado el choque séptico, se observó una mortalidad hospitalaria estadísticamente menor para aquellos en quienes se logró tanto una adecuada reanimación hídrica inicial como un manejo de líquidos tardío conservador, definido este último como una medición del balance hídrico neutro a negativo al menos durante dos días consecutivos durante los primeros siete días después de iniciado el choque séptico.¹⁵

CONCLUSIONES

El balance hídrico, como marcador pronóstico de la evolución clínica ha sido infrutilizado y debe reconocerse como un marcador potencialmente modificable y determinante del resultado clínico en pacientes críticamente enfermos, una vez que se logró reproducir, como se describe en la literatura internacional, la asociación del balance hídrico positivo con una menor supervivencia en pacientes críticamente enfermos independientemente de la edad y gravedad de su enfermedad medida por la puntuación de SOFA. El mantener un adecuado balance hídrico es un área de mejora que se puede traducir en disminución de la incidencia de lesión renal aguda, lo que a su vez permitirá redirigir los recursos materiales hacia otras patologías prevalentes en las unidades de terapia intensiva.

AGRADECIMIENTOS

A mi esposa, la persona con quien comparto mi vida y la alegría de tener una nueva integrante en la familia, mi hija. Las amo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chappell D, Jacob M. Hydroxyethyl starch-the importance of being earnest. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2013;21:61.
2. Raghunathan K, Shaw AD, Bagshaw SM. Fluids are drugs: type, dose and toxicity. *Curr Opin Crit Care.* 2013;19(4):290-298.
3. Prowle JR, Bellomo R. Fluid administration and kidney. *Curr Opin Crit Care.* 2013;19(4):309-314.
4. Vaara S, Korhonen AM, Kaukonen KM, Nisula S, Inkinen O, Hoppu S, et al. Fluid overload is associated with an increased risk for 90-day mortality in critically ill patients with renal replacement therapy: data from the prospective FINNAKI study. *Crit Care.* 2012;16(5):R197.
5. The SAFE Study Investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *New Engl J Med.* 2004;350:2247-2256.
6. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013;41(2):580-637.
7. Marik PE. Surviving sepsis: going beyond the guidelines. *Ann Intensive Care.* 2011;1:17.
8. Boyd JH, Forbes J, Nakada T, Walley K, Russell J. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med.* 2011;39(2):259-265.
9. Schirier R. Fluid administration in critically ill patients with acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:733-739.
10. Sadaka F, Juarez M, Naydenov S, O'Brien J. Fluid resuscitation in septic shock: the effect of increasing fluid balance on mortality. *J Intensive Care Med* [Internet]. 2014;29(4):213-217. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23753235> \o "Journal of intensive care medicine"
11. Ronco C, Bellomo R, Kellum J. *Critical care nephrology.* 2a ed. Canada: Saunders; 2009. p. 835-839.
12. Henríquez FP, Antón GP, Marrero SR, González FC, Rodríguez JP. La sobrecarga hídrica como biomarcador de insuficiencia cardíaca y fracaso renal agudo. *Nefrología.* 2013;33(2):256-265.
13. HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Heywood%20JT%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17675055" Heywood JT, HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Fonarow%20GC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17675055" Fonarow GC, HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Costanzo%20MR%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17675055" Costanzo MR, HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Mathur%20VS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17675055" Mathur VS, HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Wigneswaran%20JR%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17675055" Wigneswaran JR, HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Wynne%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17675055" Wynne J. High prevalence of

- renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE database. HYPERLINK "<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17675055>" to "Journal of cardiac failure". *J Card Fail.* 2007;13(6):422-430.
14. Mann DL, Bristow MR. Mechanisms and models in heart failure: the biomechanical model and beyond. *Circ.* 2005;111:2837-2849.
 15. Murphy C, Schramm G, Doherty J, Reichley R, Gajic O, Afessa B, et al. The importance of fluid management in acute lung injury secondary to septic shock. *Crit Care Med.* 2009;136:102-109.
 16. Sakr Y, Vincent JL, Reinhart K, Groeneveld J, Michalopoulos A, Sprung CL, et al. High tidal volume and positive fluid balance are associated with worse outcome in acute lung injury. *Chest.* 2005;128:3098-3108.
 17. Funk GC, Lindner G, Druml W, Metnitz B, Schwarz C, Bauer P, et al. Incidence and prognosis of dysnatremias present on ICU admission. *Intensive Care Med.* 2010;36:304-311.
 18. Hoon EJ, Betjes MG, Weigel J, Zietse R. Hypernatraemia in critically ill patients: too little water and too much salt. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:1562-1568.
 19. Yunos NM, Bellomo R, Story D, Kellum J. Bench-to-bedside review: chloride in critical illness. *Crit Care.* 2010;14(4):226.
 20. Kaplan L, Ham-Ting N, Maerz L, et al. A physicochemical approach to acid-base balance in critically ill trauma patients minimizes errors and reduces inappropriate plasma volume expansion. *J Trauma.* 2009;66(4):1045-1051.

Correspondencia:

Dr. Netzahualcóyotl González Pérez
Av. Baja Velocidad Núm. 284,
San Jerónimo Chichahualco,
Metepec, Estado de México.
Tel: (722) 2 73 65 00, ext. 2011
E-mail: netza2014@outlook.com

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

Miaja, M. F., Zubillaga, D. M., Fernández, L. M. R., & Blázquez, C. I. (2015). Alteraciones hidroelectrolíticas en paciente con traumatismo craneoencefálico grave: Secreción inadecuada de ADH, diabetes insípida y síndrome pierde sal cerebral. *Boletín Pediátrico*, 55(231), 36-39.

Caso clínico

Alteraciones hidroelectrolíticas en paciente con traumatismo craneoencefálico grave: Secreción inadecuada de ADH, diabetes insípida y síndrome pierde sal cerebral

M. FERNÁNDEZ MIAJA, D. MATA ZUBILLAGA¹, L.M. RODRÍGUEZ FERNÁNDEZ, C. IGLESIAS BLÁZQUEZ, M.D. REVILLA ORÍAS

Complejo Asistencial Universitario de León. ¹Centro de Salud Ponferrada IV.

RESUMEN

Entre las complicaciones descritas tras un daño neurológico destacan los trastornos hidroelectrolíticos tales como la diabetes insípida central (DIC), el síndrome pierde sal cerebral (SPSC) y el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH).

La hiponatremia es la complicación electrolítica más frecuente en estos pacientes y su principal manifestación es el edema cerebral, lo que ocasiona un empeoramiento de la clínica neurológica. Este trastorno electrolítico puede ser debido a alteraciones distintas, SPSC o SIADH. Las manifestaciones clínicas de ambos trastornos son similares, pero su patogénesis y su manejo es muy diferente. Es imprescindible la monitorización estrecha de estos pacientes durante su estancia en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) para realizar un diagnóstico y tratamiento precoz.

Presentamos el caso de una niña de 9 años que tras un traumatismo craneoencefálico grave y tras una intervención por una fístula de líquido cefalorraquídeo (LCR), presentó diversas alteraciones a nivel hidroelectrolítico. Inicialmente fue diagnosticada de SPSC corrigiéndose con SSH3% y fludrocortisona, posteriormente de DIC que precisó desmopresina y finalmente un SIADH corregido con restricción hídrica.

Palabras clave: Diabetes insípida; Fludrocortisona; Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética; Síndrome pierde sal; Trastorno hidroelectrolítico.

ABSTRACT

Fluid and electrolyte disturbances such as central diabetes insipidus (CDI), cerebral salt wasting syndrome (CSWS) and syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) are frequent after acute brain damage.

The most common electrolyte complication in these patients is hyponatremia. Cerebral edema is the main manifestation and may produce a worsening of the neurological status. Hyponatremia may be due to SPSC or SIADH, both with similar clinical manifestations but different pathogenesis and management.

We report a 9 year old girl who had fluid and electrolyte disturbances after severe traumatic head injury and cerebrospinal fluid fistula surgery. First developed CSWS corrected with SSH3% and fludrocortisone, then a CDI, corrected with desmopresin and finally SIADH, corrected with fluid restriction.

The monitoring of these patients in a pediatric intensive care unit is necessary for an early diagnosis and treatment.

Key words: Diabetes insipidus; Electrolyte disorder; Fludrocortisone; Cerebral salt wasting syndrome; Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion..

Correspondencia: María Fernández Miaja. Dionisio Ridruejo, 2 – 7º B. 33007 Oviedo.
Correo electrónico: mfmiaja@gmail.com

© 2015 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León
Éste es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

INTRODUCCIÓN

Entre las complicaciones que pueden aparecer en pacientes con daño neurológico grave (tumores, cirugías del sistema nervioso central –SNC–, infecciones, traumatismos craneoencefálicos –TCE–, accidentes cerebrovasculares...) están las alteraciones hidroelectrolíticas: el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH), diabetes insípida central (DIC) y el síndrome pierde sal cerebral (SPSC)⁽¹⁾.

Las alteraciones que estos desórdenes neuroendocrinos producen sobre el equilibrio hídrico y la natremia pueden tener consecuencias potencialmente graves sobre el propio SNC. La hiponatremia es la alteración electrolítica más frecuente y su principal manifestación es el edema cerebral, el cual puede producir un empeoramiento de la clínica neurológica por aumento de la presión intracraneal.

Es muy importante realizar un adecuado diagnóstico diferencial entre el SIADH, caracterizado por una inapropiada retención de agua libre y el SPSC, caracterizado por una excesiva pérdida urinaria de sodio dando lugar a poliuria, pues el tratamiento es distinto⁽²⁾ (Tabla I). Es imprescindible la monitorización estrecha de estos pacientes durante su estancia en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) para realizar un diagnóstico y tratamiento precoces.

CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 9 años con politraumatismo y traumatismo craneoencefálico (TCE) grave intervenida quirúrgicamente por fístula de líquido cefalorraquídeo (LCR) el 14º día de ingreso. El 7º día de ingreso presentó poliuria (5.4 cc/kg/h, Vol% 2%), hiponatremia (26 mmol/L), descenso de la osmolaridad plasmática (264 mOsm/L), hipernatriuria (194 mmol/L), aumento de la osmolaridad urinaria (492 mOsm/L) y una elevada excreción fraccionada de sodio (EFNa 3,2%). Este cuadro era compatible con un SPSC y se administró suero salino hipertónico al 3% (SSH 3%) en bolos y en perfusión continua (aporte de sodio 32 mEq/kg/día). Debido a la no resolución del cuadro se añadió fludrocortisona 0,1 mg/24 horas y posteriormente 0,1 mg/12 horas con resolución del cuadro clínico.

El 10º día de ingreso presentó poliuria (6 ml/kg/día, Vol% 3,3%), hipernatremia (46 mmol/L), disminución de la natriuria (79 mmol/L) y disminución de la osmolaridad urinaria (175 mOsm/L). Ante la sospecha de DIC se pautó desmopresina intravenosa (2 µg), con corrección del trastorno.

El 11º día de ingreso presentó poliuria (5 ml/kg/h, Vol% 1,71%), hiponatremia (30 mmol/L), descenso de la osmolaridad

TABLA I. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.

	SIADH	DIC	SPSC
Diuresis (ml/kg/h)	Baja (< 1)	Muy alta (> 4)	Alta (≥ 2)
Densidad o	≥ 1.020	≤ 1.005	≥ 1.010
Na p	Bajo (≤ 130)	Alto (≥ 150)	Bajo (≤ 130)
Na o	Alto (≥ 60)	Bajo (≤ 40)	Muy alto (≥ 120)
Osm p	≤ 275	≥ 305	≤ 275
Osm o	≥ 500	≤ 250	≥ 300
Osm o/Osm p	> 1	< 1,5	> 1

SIADH: síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética; DIC: diabetes insípida central; SPSC: síndrome pierde sal cerebral; Densidad o: densidad orina; Na p: sodio plasmático; Na o: sodio urinario; Osm p: osmolaridad plasmática; Osm o: osmolaridad urinaria.

plasmática (260 mOsm/L), hipernatriuria (228 mmol/L), aumento de la osmolaridad urinaria (573 mOsm/L) y EFNa 3%. Se pautó perfusión de SSH 3% (Na 12mEq/kg/día) y fludrocortisona (0,1 mg/24 horas) con resolución posterior.

El 15º día presentó disminución de la diuresis 0,37 ml/kg/h, normalización de la natremia, disminución de la osmolaridad plasmática (274 mOsm/L), disminución de la natriuresis (45 mmol/L) y aumento de la osmolaridad urinaria (564 mOsm/L). Ante la sospecha de SIADH, se suspendió la fludrocortisona y se restringieron los aportes de líquidos, resolviéndose al cuadro en 24 horas. Las alteraciones hidroelectrolíticas que presentó la paciente se resumen en la Tabla II.

DISCUSIÓN

El SPSC se caracteriza por una pérdida excesiva de sodio por parte del riñón que da lugar a una hiponatremia, una depleción del volumen extracelular y una respuesta a la administración de líquidos y sal^(3,4). La fisiopatología del SPSC es poco conocida, el proceso más probable incluye una alteración tanto en los impulsos neuronales hacia el riñón como en la elaboración central de sustancias natriuréticas⁽¹⁾.

El SIADH se caracteriza por una secreción inadecuada de ADH o una sensibilidad renal excesiva a la ADH, produciendo una conservación de agua por parte del riñón y una hiponatremia euvolémica o hipervolémica^(5,6). La presencia de hiponatremia es fundamental para el diagnóstico de los

TABLA II. ALTERACIONES HIDROELECTROLÍTICAS DURANTE EL INGRESO.

Día	Osm p (mOsm/L)	Na p (mEq/L)	Diuresis (ml/kg/h)	Osm o (mOsm/L)	Na o (mEq/L)	EFNa (%)	Diagnóstico
7	264 (↓)	126 (↓)	5,4 (↑)	492 (N↑)	194 (↑)	3,2 (↑)	SPSC
10	290 (*)	146 (N↑)	6,0 (↑)	175 (↓)	79 (*)		DIC
15	274 (N↓)	130 (↓)	0,37 (↓)	564 (↑)	45 (*)	3,2 (↑)	SIADH

SPSC: síndrome pierde sal cerebral; DIC: diabetes insípida central; SIADH: síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética; Osm p: osmolaridad plasmática; Na p: sodio plasmático; Osm o: osmolaridad urinaria; Na o: sodio urinario; EFNa: excreción fraccional de sodio. (*) no cumplen criterio establecido.

dos trastornos. Ambos presentan una osmolaridad urinaria/ osmolaridad plasmática (Osm o/ Osm p) mayor de 1, asociada a poliuria en el caso del SPSC y a oliguria en el SIADH⁽¹⁾.

El tratamiento del SIADH se basa en la restricción hídrica⁽⁵⁾ y el del SPSC se basa en la reposición de las pérdidas urinarias de sodio y agua utilizando sueros salinos al 0,9% o al 3%. Los aportes diarios de sodio necesarios para mantener la natremia pueden ser muy elevados, así como la reposición hídrica necesaria para evitar la deshidratación⁽¹⁾. La velocidad de inyección de la solución salina debe ser de 1-2 mmol/L/h, vigilando que no exceda de 25 mEq/L/día⁽⁷⁾. En casos refractarios se puede administrar fludrocortisona^(2,6), utilizada por primera vez en 1980 en adultos con daño en el SNC. En niños se usó inicialmente en diversas formas de insuficiencias adrenales reemplazando la aldosterona que faltaba, incluyendo la enfermedad de Addison y en la pérdida de sal que se produce en la forma clásica de hiperplasia suprarrenal congénita⁽⁴⁾. Es un corticosteroide sintético con moderada potencia glucocorticoide y alta potencia mineralcorticoide. Las dosis son variables, de 0,025 a 1 mg, dos o tres veces al día. Los efectos adversos son la retención de sodio y agua, hipocalemia, e hipertensión, la cual suele producirse cuando su uso es prolongado^(7,8). Su efecto mineralcorticoide es capaz de controlar la natriuresis excesiva debida a la secreción inadecuada de péptido natriurético auricular (PNA), aumentando así la reabsorción renal de sodio y evitando la diuresis osmótica⁽¹⁾.

Debemos distinguir ambos trastornos causantes de hiponatremia pues si aplicamos la restricción hídrica en un paciente con SPSC, se puede provocar hipotensión arterial y, secundariamente, isquemias cerebrales, lo que agravaría el cuadro. Y al contrario, si administramos suplementos de sodio y agua a una paciente con un SIADH se podrá producir una desmielinización osmótica o mielinosis pontina⁽⁶⁾.

Otro trastorno electrolítico habitual en estos pacientes es la DIC, la cual se debe a un déficit de ADH. Puede ser causada de manera directa por lesión de las neuronas de

los núcleos supraópticos y paraventriculares del hipotálamo o de manera indirecta tras un TCE o una intervención neuroquirúrgica que produce una reprogramación de los osmorreceptores que controlan la secreción de ADH y el mecanismo de la sed situado en el hipotálamo anterior: según si producen secreción de ADH con osmolaridades sanguíneas más bajas o más elevadas de lo normal se producirá un trastorno hidroelectrolítico del tipo SIADH o DIC, respectivamente⁽¹⁾. Cursa con poliuria, hipovolemia, orina muy diluida (densidad ≤ 1005) con Osm o/ Osm p menor de 1. Sin embargo, la hipernatremia no es un criterio necesario para su diagnóstico ya que suele presentarse en fases más avanzadas. El tratamiento es la desmopresina subcutánea o intravenosa con dosis individualizada en cada paciente aunque los rangos de dosis habituales oscilan entre 1-4 microgramos cada 8-24 horas.

COMENTARIOS

Las alteraciones hidroelectrolíticas son frecuentes tras un daño neurológico agudo y se debe realizar un adecuado diagnóstico puesto que tratamientos difieren en cada trastorno. Un diagnóstico precoz y un tratamiento rápidos reducen las complicaciones y secuelas y mejoran el pronóstico neurológico. El SPSC debe ser siempre considerado en un niño con lesión del SNC que presenta poliuria e hiponatremia, siendo en ocasiones difícil de diferenciar con poliurias fisiológicas secundarias a un aporte excesivo de líquidos intravenosos durante la cirugía o en el postoperatorio inmediato.

BIBLIOGRAFÍA

1. Segura Matute S, Balaguer Gargallo M, Cambra Lasaosa F.J, Zambudio Sert S, Martín Rodrigo JM, Palomeque Rico A. Trastornos hidroelectrolíticos en postoperados de tumores cerebrales. An Pediatr. 2007; 67: 225-30.

2. Ozdemir H, Aycan Z, Degerliyurt A, Metin A. The treatment of cerebral salt wasting with fludocortisona in a child with lissencephaly. *Turk Neurosurg.* 2010; 20: 100-2.
3. Sterns RH, Silver SM. Cerebral salt wasting versus SIADH: What difference? *J Am Soc Nephrol.* 2008; 19: 194-6.
4. Choi MJ, Oh YS, Park SJ, Kim JH, Shin J. Cerebral Salt Wasting treated with fludocortisona in a 17-year-old boy. *Yonsei Med J.* 2012; 53: 859-62.
5. Ibarra de la Rosa I, Pérez Naver JL, Palacios Córdoba A, Montero Schiemann C, Montilla López P, Romanos Lezcano A. Secreción inadecuada de péptido natriurético auricular en niños con daño cerebral agudo. *An Esp Pediatr.* 1999; 51: 27-32.
6. Heras Benito M, Sánchez Fernández R, Fernández-Reyes MJ, Iglesias P, Guevara P. Hiponatremia secundaria a síndrome pierde sal cerebral asociado a meningitis bacteriana. *Nefrología.* 2008; 5: 570-1.
7. Soon-Ju Lee, Eun-Ju Huh, Jun-Hee Byeon. Two cases of cerebral salt wasting syndrome developing a cranial vault remodeling in craniosynostosis children. *J Korean Med Sci.* 2004; 19: 627-30.
8. Concha Torre A, Rey Galán C, Medina Villanueva A, Los Arcos Solas M. Secreción inadecuada de hormona antidiurética. Diabetes insípida. Síndrome pierde sal cerebral. En: López-Herce Cid J, Calvo Rey C, Rey Galán C, Rodríguez Núñez A, Baltodano Agüero A, eds. *Manual de Cuidados Intensivos Pediátricos.* 4ª ed. Madrid: Publimed ediciones; 2013. p. 467-75.

Acidosis Metabólica. Conceptos Actuales

Ferreira JP¹

Resumen

La acidosis metabólica se define como una alteración fisiopatológica que reduce la concentración plasmática de bicarbonato por debajo de 22 mEq/l, acompañado inicialmente por una reducción del pH sanguíneo. En función del anión restante (AR) y de la concentración de cloro, la acidosis metabólica se clasifica en normocloremica con AR aumentado, hiperclorémica con AR normal. En base a esta clasificación, se podrá establecer el tratamiento más adecuado. En la acidosis por ganancia de ácidos el objetivo será detener la producción de H⁺, aumentar el catabolismo de los aniones en exceso y regenerar el bicarbonato plasmático. En los casos de acidosis por pérdida de bicarbonato, la reposición de volumen suele ser suficiente para restablecer la homeostasis. Finalmente, el uso de bicarbonato exógeno es un tema controvertido y los criterios para decidir su uso son cada vez más exigentes.

Palabras Clave: Acidosis Metabólica, Tratamiento, Hiperclorémia y Acidosis Metabólica

Abstract

Metabolic acidosis is defined as an arterial blood pH <7,35 with plasma bicarbonate <22 mmol/L. Depending on the anion GAP (AG) is classified as elevated AG metabolic acidoses or normal AG metabolic acidoses (hyperchloraemic acidosis). Based on this classification, it may establish the most appropriate treatment. In the elevated AG treatment of the underlying cause to increase the catabolism of excess anions and regenerate the plasma bicarbonate. In cases of acidosis by bicarbonate loss, volume replacement is usually sufficient to restore homeostasis. Finally, the use of exogenous bicarbonate is controversial and the criteria for deciding to use are increasingly demanding.

Key words: metabolic acidosis, treatment, serum chloride and metabolic acid-base

Se define acidosis metabólica como una alteración fisiopatológica que conduce a una reducción de la concentración plasmática de bicarbonato por debajo de 22 mEq/l, acompañado inicialmente por

una reducción del pH sanguíneo (acidemia). La disminución del bicarbonato puede deberse a su pérdida por ejemplo, durante un episodio de gastroenteritis, o bien a su titulación con ácidos como en la cetoacidosis diabética. También pueden ocurrir ambos procesos simultáneamente (pérdida y titulación).^(1,2)

A través de estos mecanismos se genera acidemia definida como un pH de sangre arterial inferior a 7,35. La acidemia estimula los quimiorreceptores periféricos y centrales provocando hiperventilación.⁽³⁾ Esta respuesta secundaria disminuye la tensión arterial de CO₂ y es un proceso normal y esperable que tiende a llevar el valor del pH nuevamente a valores normales. Si esto no ocurre, o bien lo hace de manera insuficiente, nos encontramos ante un trastorno mixto (acidosis metabólica no compensada).

La acidosis metabólica puede producirse por la generación excesiva de ácidos endógenos, ingreso de ácidos exógenos, disminución de la excreción renal de ácido ante situaciones de oligouria extrema o insuficiencia renal avanzada y, finalmente, por la pérdida excesiva de bases.⁽⁴⁾

En el plasma, como en el resto de los líquidos corporales, existe un equilibrio entre cationes y aniones de manera que la suma de ambos debe ser igual (principio de electroneutralidad). El anión restante (AR) equivale a la diferencia entre la concentración plasmática del catión más abundante (Na⁺) y los aniones cuantificables más abundantes (Cl⁻ + HCO₃⁻).^(2,5) Por lo tanto el AR expresa en forma indirecta la suma de los aniones no dosables (sulfatos, fosfatos, albúmina, lactato, piruvato, cetonas). Su valor normal es de 12 +/- 2 mEq/l, pero debe corregirse en función de la albúmina sérica y el pH sanguíneo.

Por cada gr/dl de albúmina sérica (valor normal: 4 gr/dl) se suman 2 mEq al AR normal y por cada gr/dl de déficit de albúmina sérica se le deberán restar 2 mEq.⁽⁶⁾

Además, por cada descenso en el pH plasmático de 0.10 (valor normal: 7.35-7.45) se resta 1 mEq al AR normal y por cada ascenso de 0.10 en el pH plasmático por encima de 7.50 se suman de 3 a 5 mEq.⁽²⁾

Consecuencias de la acidosis metabólica⁽⁷⁾:

Sistema Cardiovascular

- Vasoconstricción arteriolar
- Disminución de contractilidad miocárdica

Dirección Postal: Juan Pablo Ferreira Juan. Hospital General de Niños Pedro de Elizalde. Monte de Oca 40, CABA, Tel: 011-43074864. E-mail: ferreirajuanpablo@hotmail.com

- Reducción del flujo coronario
- Aumento de la predisposición a arritmias ventriculares y supraventriculares.

Sistema Respiratorio

- Hipoventilación con hipercapnia y hipoxemia.

Metabolismo

- Estimulación de glucólisis anaeróbica y aumento de producción de ácidos orgánicos
- Hipokalemia
- Disminución de la concentración de calcio iónico plasmático
- Hipomagnesemia y hipofosfatemia

Sistema nervioso central

- Reducción del flujo cerebral
- Tetania, convulsiones, letargia, delirio y estupor.

Clasificación

En función del AR y la concentración de Cl^- la acidosis metabólica se clasifica en:

- 1) Acidosis metabólica con AR aumentado: Es definida por AR mayor a 14. Las causas son las siguientes ^(2,8):

La sobreproducción de ácido:

- La cetoacidosis (diabética, alcohólica y el ayuno)
- Acidosis láctica (L-acidosis láctica): Tipo A: hipóxica (shock séptico, isquemia mesentérica, hipoxemia, shock hipovolémico, intoxicación de monóxido de carbono, cianuro). Tipo B - no hipoxia (deficiencia, convulsiones, medicamentos [inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos de tiamina, metformina, propofol, niacina, isoniazida, hierro], intoxicación [salicilato, glicol de etileno, propileno glicol, metanol, ingestión tolueno (temprana), paraldehido])
- D-acidosis láctica en el síndrome de intestino corto

Menor excreción de ácido

- Insuficiencia renal avanzada
- Metabolismo deficiente de lactato en la insuficiencia hepática (acidosis tipo B)

Síndrome de lisis tumoral

El uso de antibióticos derivados de la penicilina

- 2) Acidosis metabólica hiperclorémica: definida por AR de 10-14 mEq/L y Cl^- mayor al 75% del valor del sodio plasmático. Las causas son las siguientes ^(2,8):

La pérdida de bicarbonato:

- Condiciones gastrointestinales: diarrea, fistulas biliares o pancreáticos.

- Condiciones renales: acidosis tubular proximal o tipo 2, ingestión de tolueno.
- Asociadas con medicamentos: ifosfamida, tenofovir, topiramato, inhibidores de la anhidrasa carbónica como acetazolamida

Excreción renal de ácido disminuida

- Acidosis urémica Temprana
- Acidosis tubular renal tipo 1. (por ejemplo, anfotericina, litio o síndrome de Sjogren)
- Acidosis tubular renal tipo 4 (hipoaldosteronismo o pseudohipoaldosteronismo)

Otras causas:

- Reanimación con solución salina, hiperalimentación (lisina, histidina, o clorhidrato de arginina), administración de clorhidrato, cloruro de amonio, colestiramina, ácido hipúrico y ácido sulfúrico.

3) Acidosis metabólica hiperclorémica y AR aumentado (Mixtas):

esta situación puede ocurrir en casos de pérdida de bicarbonato por gastroenteritis y aumento de ácidos exógenos causadas por intoxicaciones folclóricas. También puede ocurrir en algunos pacientes con alteración de la función renal con retención de ácidos orgánicos. Puede observarse aumento de ácido láctico y pérdida de bicarbonato en cuadros de sepsis con foco gastrointestinal.

Interpretación del Laboratorio

Paso 1:

Verificación de los datos de laboratorio (coherencia interna)

El laboratorio mide pCO_2 y pH, mientras que el bicarbonato es calculado. Para estimar si el cálculo de bicarbonato es correcto, debemos transformar el valor de pH a concentración de H^+ . Una vez estimada la concentración de H^+ se observa si coincide con la esperada, si esto ocurre implica que el cálculo del HCO_3^- es correcto. ⁽²⁾

Fórmula de coherencia interna: $(\text{H}^+) = 24 \times \text{pCO}_2/\text{HCO}_3^-$

Relación entre pH y la concentración de H^+			
pH	$[\text{H}^+]$ nanomol/ml	pH	$[\text{H}^+]$ nanomol/ml
7,70	20	7,20	63
7,60	26	7,10	80
7,50	32	7,00	100
7,40	40	6,90	125
7,30	50	6,80	160

Paso 2:**Diagnóstico del trastorno primario y respuesta secundaria:**

La alteración primaria en la acidosis metabólica corresponde al descenso del bicarbonato plasmático. La acidemia estimula los quimiorreceptores periféricos y centrales provocando hiperventilación que disminuye la presión arterial de CO₂, esto corresponde a un proceso normal y esperable. Si éste no ocurre, o bien lo hace de manera insuficiente, se genera un trastorno mixto. Para el cálculo de PCO₂ esperada se utiliza la siguiente fórmula ⁽²⁾:

$$\text{PCO}_2 \text{ esperada} = 1,5 \times \text{HCO}_3^- + 8 (\pm 2)$$

Si la PaCO₂ es más baja de la esperada: nos encontramos ante una alcalosis respiratoria adicional (trastorno mixto). ⁽⁸⁾

Si la PCO₂ es mayor de la esperada: nos encontramos ante una acidosis respiratoria (trastorno mixto). ⁽⁸⁾ Por ejemplo, un paciente con un pH de 7,22, bicarbonato 9 mEq/L, y una PaCO₂ de 22 mmHg, la compensación respiratoria apropiada resulta en una PaCO₂ de 21 mmHg. Esto corresponde entonces, a un trastorno simple.

Paso 3:**Establecer el mecanismo generador del trastorno primario:****Acidosis metabólica con AR aumentado Normoclorémica:**

definida por AR mayor 14 mEq/L sin variación del cloro (corresponde al 75% del sodio). La acidosis corresponde principalmente a la ganancia de ácidos, el bicarbonato desciende porque se encuentra titulado, pero continúa en el organismo. Como el AR es modificado por la acidosis debemos ajustar el valor de AR normal (valor 12 ± 2) y luego compararlo con el medido, de esta manera obtenemos el ΔAR ($\Delta\text{AR} = \text{AR Calculado} - \text{AR normal ajustado a la acidosis}$). Una vez obtenido este valor, se compara con la diferencia entre el valor de bicarbonato normal y el medido, (ΔHCO_3^- ; $\text{HCO}_3^- \text{ normal} - \text{HCO}_3^- \text{ medido}$). Si el aumento del ΔAR fue equivalente al descenso del bicarbonato, nos encontramos ante una acidosis metabólica producida principalmente por ganancia de ácidos, el cloro se mantuvo dentro de valores normales, porque el bicarbonato sigue existiendo en el organismo, simplemente no es medible porque se encuentra titulado. La diferencia entre ambos valores se considera significativa cuando es mayor de 5. ⁽⁴⁾

Acidosis metabólica hiperclorémica con AR normal: AR de 10-14 mEq/L y Cl⁻ esperado mayor al 75% de la natremia. La acidosis corresponde a la pérdida de bicarbonato, y la redistribución del cloro para mantener la electroneutralidad de

la solución. Debemos calcular el cloro esperado definido como el valor correspondiente al 75% de la natremia medida. Una vez obtenido este valor, se obtiene la diferencia con el cloro medido en el laboratorio (ΔCL : Cl plasmático - Cl esperado). Nuevamente comparamos este valor con la diferencia de bicarbonato. Si el aumento del cloro fue equivalente al descenso de bicarbonato, la acidosis es producida principalmente por pérdida de bicarbonato, y no por ganancia de ácidos. ⁽⁴⁾

Acidosis metabólica con AR aumentado e hiperclorémica:

El AR es mayor de 14 mEq/L y el Cl⁻ esperado mayor al 75% de la natremia. Corresponde a un trastorno mixto; para lograr el diagnóstico se deben calcular ΔCL , ΔHCO_3^- y el ΔAR . En este caso el aumento del AR o bien el descenso de HCO₃⁻, no se encuentran justificados por un solo mecanismo. Por ejemplo, un paciente con sepsis severa con foco intestinal pierde bicarbonato por la diarrea, pero también se encuentra titulado por la ganancia de ácido, entonces el AR aumentará a expensas de ambos mecanismos y la diferencia de cloro reemplaza al bicarbonato perdido. El resto ΔHCO_3^- se encontrará titulado, pero potencialmente reciclado con la terapéutica adecuada.

Tratamiento

Una vez clarificado el mecanismo generador de la acidosis metabólica podrá establecerse el tratamiento adecuado. En aquellas acidosis por ganancia de ácidos el objetivo será detener la producción de H⁺, aumentar el catabolismo de los aniones en exceso y regenerar el bicarbonato plasmático. En los casos de acidosis por pérdida de bicarbonato la reposición de volumen con solución fisiológica suele ser suficiente para restablecer la homeostasis. el uso de bicarbonato exógeno es un tema controvertido, y los criterios para su administración, son cada vez más exigentes. ⁽⁹⁾

Indicaciones de Corrección rápida de HCO₃⁻:

- pH < 7 y/o HCO₃⁻ < 10 mEq/L.
- Dificultad para mantener una hiperventilación adecuada.
- Acidemia severa asociada a fallo renal o intoxicación endógena.
- Hiperkalemia concomitante al cuadro de acidosis metabólica.

Objetivo terapéutico:

Lograr un pH mayor a 7,20 para recuperar al paciente de la acidosis severa. ^(4,10)

Para calcular la cantidad de bicarbonato a administrar, se utiliza la siguiente fórmula:

$$0,3 \times \text{Peso (kg)} \times (\text{HCO}_3^- \text{ deseado} - \text{HCO}_3^- \text{ real}) = \text{ml de HCO}_3^-$$

Algunos autores recomiendan no superar los 2 mEq/kg ^(4,10). EL volumen de distribución de bicarbonato es equivalente al volumen de fluido extracelular, es decir, 60 o 70% del peso corporal. Sin embargo, para calcular la corrección rápida con un volumen de distribución del 30% (0.3) es por lo general suficiente para la recuperación de una situación crítica y así evitar riesgos y efectos secundarios potenciales. ⁽¹¹⁾

El bicarbonato de sodio debe prepararse en una solución 1/6 molar en agua destilada o dextrosa al 5%. (Mililitros de HCO₃⁻ calculado según fórmula más 5 partes de agua destilada o Dextrosa 5%). Tiempo de infusión: 2-4 horas. La osmolaridad de esta solución es 332 mosm/l y corresponde a 166 meq/l de sodio. No debe administrarse en forma simultánea con el calcio por una misma vía, ya que precipitan. ^(2,10)

Es importante mencionar que previo a la corrección rápida de bicarbonato, se requiere un valor de potasio seguro (mayor a 3.5mEq/l), ya que la "alcalosis" generada por el tratamiento, producirá el ingreso del potasio al medio intracelular. Recordar que el bicarbonato también se utiliza como

tratamiento de la hiperkalemia severa. También debe considerarse los valores de calcio, ya que la administración de bicarbonato produce descenso del calcio iónico por unión a proteínas plasmáticas. ⁽²⁾.

Aporte de bicarbonato en 24 horas

Puede indicarse en situaciones particulares dependiendo de la patología de base, o bien luego de una corrección rápida, para mantener un aporte adecuado, en aquellos pacientes que continúen con pérdidas importantes. Por ser un aporte de 24hs, se calcula por el total del volumen extracelular (0.6). Puede administrarse por vía oral o en un plan de hidratación, teniendo siempre en cuenta el sodio total de la solución a infundir. Para calcular la cantidad de bicarbonato a administrar, se utiliza la siguiente fórmula: ⁽²⁾

$$0.6 \times \text{Peso (kg)} \times (\text{HCO}_3^- \text{ deseado} - \text{HCO}_3^- \text{ real}) = \text{ml de HCO}_3^- \text{ a aportar}$$

No hay un valor establecido en la bibliografía, por lo que dependerá de la situación clínica en particular. En la práctica diaria se utiliza como máximo hasta 6 mEq/kg.

Bibliografía

- Rose BD, Post TW. Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders, 5th ed, McGraw-Hill, 2001. p.307.
- Trastornos del medio interno. Criterios de diagnóstico y tratamiento en pediatría. Hospital general de niños Pedro de Elizalde. Editor médico Luis E. Voyer. Segunda edición. Año 2012
- Pierce, N. F. et al. The ventilatory response to acute base deficit in humans: time course during development and correction of metabolic acidosis. Ann. Intern. Med. 72, 633–640 (1970).
- Jeffrey A. Kraut and Nicolaos E. Madias Metabolic acidosis: pathophysiology, diagnosis and management. Nature reviewz / Nephrology Volume 6 May 2010. Pages: 274-285
- Horacio A. Repetto. En defense Del idioma. ¿Una batalla perdida? Arch. argent. pediatr. v.106 n.6 Buenos Aires. 2008
- Durward A, Mayer A, Skellett S, et al. Hypoalbuminaemia in critically ill children: incidence, prognosis, and influence on the anion gap. Arch Dis Child 2003; 88:419.
- Adroque H, Madias N. Management of life threatening Acid-Base Disorder. Second of two parts New England Journal of Medicine 1998 338 (2):107-11
- Kenrick Berend, M.D et al. Physiological Approach to Assessment of Acid-Base Disturbances N Engl J Med 2014;371:1434-45
- Aschner JL, Poland RL. Sodium bicarbonate: basically: useless therapy. Pediatrics 2008; 122:831.
- Olberes V. B. Andrade,1 Flávio O. Ihara,2 Eduardo J. Troster Metabolic acidosis in childhood: why, when and how to treat. J Pediatr (Rio J). 2007;83
- Carrillo-Lopez H, Chavez A, Jarillo A, Olivar V. Acid-base disorders. In: Fuhrman BP, Zimmerman JJ, editors. Pediatric critical care. 3rd ed. Philadelphia: Mosby; 2006. p. 958-89

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

Condori-Calle, R., & Bustamante G. (2013). Alcalosis metabólica. *Revista de Actualización Clínica*, 40, 2108–2113.

ALCALOSIS METABOLICA

Condori Calle Roger Hovando¹
Mg.Sc. Dra. Bustamante C.Gladys²

RESUMEN

La alcalosis metabólica es un trastorno del mecanismo ácido base, en el cual existe la presencia de pH mayor a 7,4, y es resultante de una multiplicidad de factores, que favorecen su presentación. De esta forma, la infusión inadecuada de bicarbonato o sustancias alcalinizantes, así como la pérdida de hidrogeniones o sustancias ácidas del cuerpo, por vía renal o digestiva, desencadenarán este cuadro nosológico, con la consecuente reacción fisiopatológica de compensación, dada por la reabsorción y o producción de sustancias ácidas a partir de los riñones o los pulmones, que en el intento de corregir la sobrecarga alcalina del plasma, generan H⁺ capaces de neutralizar el pH hasta entonces alcalino.

Esta descompensación de origen no respiratorio, es una de las causas más frecuentes de atención clínica, presentando un cuadro clínico que en ocasiones es confundido con otras enfermedades, siendo la gasometría arterial el examen complementario que confirmará una sospecha de alcalosis metabólica y cuyos resultados orientarán en forma clara al tipo de desequilibrio encontrado.

El tratamiento, se inicia con la mayor brevedad posible, corrigiendo la patología que originó el desequilibrio ácido base, debiéndose en algunos casos realizar la reposición electrolítica

en función a los requerimientos calculados.

PALABRAS CLAVE

Alcalosis metabólica. Sobrecarga alcalina. pH.

INTRODUCCION

La alcalosis metabólica es uno de los cuadros que con mayor frecuencia se encuentra en el manejo clínico de pacientes críticos, resultando en un manejo complejo, en razón de la existencia de trastornos secundarios de los electrolitos y aumento del anión gap, además de un sistema de regulación respiratoria ineficaz.

Las alteraciones de los mecanismos de regulación ácido base, pueden llevar a severas consecuencias en la salud del ser humano. En este sentido, la alcalosis metabólica, se considera al proceso en el cual la regulación del control en la producción o eliminación de los hidrogeniones (H⁺) de causa no respiratoria, se encuentra afectada, provocando concentraciones elevadas de estos iones, que producen de forma inmediata, la reducción del pH sanguíneo.^{1,2}

Una vez producido, los mecanismos de compensación buffer o tampón del organismo se encargan de incrementar los niveles de bicarbonato plasmático a partir de fuentes renales y extrarrenales, reabsorbiendo y generando dichos compuestos, con el fin de alcalinizar el medio interno. Sin embargo, si existiese incremento en la pérdida urinaria de bicarbonato, la acidosis metabólica se mantiene y perpetúa, poniendo en riesgo la vida del paciente.

¹ Univ. Tercer Año Facultad de Odontología UMSA

² Médico Especialista en Medicina Interna. Docente Emérito UMSA. Mg.Sc. Psicopedagogía y Educación Superior. MBL. Dirección de desarrollo Local. Mg.Sc. Gestión, planificación y evaluación de proyectos. Miembro CNB.

ETIOLOGIA

provocar hipocalcemia asociada.

Se han planteado múltiples causas para la presencia de alcalosis metabólica, entre las que se mencionan a las:

- a) Alteraciones por depleción de cloro
- b) Alteraciones por retención de potasio y mineralocorticoides
- c) Estados hipercalcémicos
- d) Varios: como el uso de penicilinas, hipoalbuminemia, etc.

La siguiente tabla expresa de forma ordenada, los agentes etiológicos de la alcalosis metabólica, así como la clasificación en función a la respuesta al cloro.

CLASIFICACION

Existen diferentes clasificaciones planteadas para esta alteración ácido base, considerándose la siguiente:

- a) Alcalosis por pérdida de ácidos fijos, producto de:
 - a. Eliminación digestiva de H⁺, producto de vómitos, con la eliminación consiguiente de HCl, provocando en forma transitoria la producción de bicarbonato pancreático, con el fin de equilibrar las pérdidas ácidas.
 - b. Diarreas acuosas con pérdida de cloruro, como ocurre en el caso de la clorhidrorrea congénita, en la cual la diarrea provoca eliminación de sustancias ácidas, y no alcalinas como sucede corrientemente.
 - c. Uso no controlado de diuréticos de asa o tiazídicos, que inhiben la reabsorción de ClNa y agua a los sitios secretores de H⁺, además de

Etiología en función a la génesis de alcalosis	
Sobrecarga alcalina	Pérdida de H ⁺
<ul style="list-style-type: none"> • Infusión EV, VO/, hemodiálisis, de bicarbonato • CaCO₃: hemoderivados, citrato potásico oral • Acetatos; nutrición parenteral, hemodiálisis • Glutamato, propionato, nutrición parenteral 	<ul style="list-style-type: none"> • Gástrica: vómitos, aspiración nasogástrica • Renal: diuréticos, hipermineralocorticismo
Clasificación en función a la respuesta al cloro	
Sensibles al Cl ⁻	Resistentes al Cl ⁻
<ul style="list-style-type: none"> • Pérdida intestinal de ácidos (aspiración gástrica/vómitos, diarrea congénita, adenoma veloso de recto) • Pérdida renal de ácidos: penicilinas, citrato, postdiuréticos, posthipercapnia. • Fibrosis quística (pérdida cutánea de Cl⁻) 	<ul style="list-style-type: none"> • Con hipertensión arterial (hipertensión renovascular/acelerada, exceso mineralocorticoides exógenos, hiperaldosteronismo primario, Cushing, Síndrome de Liddle, uso de regaliz. • Con normotensión arterial (diuréticos, síndrome de Bartter y Gitelman, depleción severa de K⁺, hipercalcemia, administración de bicarbonato, ampicilina, penicilina, carbenicilina)

Tabla No. 1: clasificación etiológica y diagnóstica de la alcalosis metabólica. Fuente: Alcázar Arroyo R., Albalate Ramón M., De Sequera Ortiz P. Trastornos del metabolismo ácido base.

- d. Síndrome de Bartter y Gitelman, donde existe un defecto genético en el asa de Henle y túbulo distal. Tanto en el tipo 3 y 4 de este síndrome las alteraciones en los canales del cloro son evidentes, codificándose un receptor de calcio ubicado en la membrana basolateral del asa de Henle, con

- hipomagnesimia e
 - hipocalciuria.⁴
 - e. Hipermineralocorticoidesmo
 - f. Síndrome lácteo alcalino
 - g. Hipercalcemia
- b) Alcalosis por ingreso de H⁺ a la célula
- a. Hipocalcemia, por desplazamiento de K⁺ e H⁺, provocando acidosis intracelular que aumenta la excreción de HCO₃⁻ por los riñones.
- c) Alcalosis por retención de ácidos fijos
- a. Acción del citrato en caso de transfusión de sangre
 - b. Administración o ingesta de HCO₃⁻
 - c. Acción del carbonato en el síndrome lácteo alcalino
 - d. Uso de antiácidos no absorbibles (hidróxido de magnesio)

FISIOPATOLOGIA

Este cuadro, frecuentemente encontrado en el manejo clínico del paciente crítico, presenta una fisiopatología compleja, cuyo fin es el de estabilizar el pH sanguíneo y restablecer la homeostasis corporal.

Para la comprensión de la fisiopatología se deben considerar dos eventos:

- a) *Generación de la alcalosis metabólica:* es un proceso mediante el cual se produce elevación de la concentración de iones hidrógeno (H⁺) resultantes de la disociación intracelular de ácido carbónico (H₂CO₃), en bicarbonato (HCO₃⁻) y agua (H₂O), por lo que los niveles del HCO₃⁻ circulante se elevan. De esta forma, por cada ion H⁺ que

se elimina en orina o por el aparato gastrointestinal, genera equimolarmente un ion HCO₃⁻.

De la misma manera, la administración de HCO₃⁻ en forma indiscriminada o accidental, puede llevar a estados de alcalosis metabólica. Mientras que la eliminación de K⁺ sérico, por uso de diuréticos de asa, diarrea, vómitos, etc., llevan a una disminución del K⁺ extracelular, con la consiguiente salida del K⁺ intracelular, con desplazamiento recíproco de H⁺ y Na⁺ que culmina con una alcalosis metabólica y acidosis intracelular simultánea.^{1-3,5}

Por su parte, la eliminación de Cl⁻ circulante, lleva a una contracción del volumen plasmático, manteniendo constantes los niveles de HCO₃⁻ estableciendo de esta forma niveles elevados de concentración para un volumen líquido reducido.

- b) *Mantenimiento de la alcalosis metabólica:* Una vez que se ha producido la alcalosis metabólica, empiezan los mecanismos compensatorios renales para la regulación y corrección de esta alteración, por lo tanto el riñón inicia el proceso de retención de H⁺, y eliminación de HCO₃⁻, mecanismo que se mantiene mientras dure la alteración, debido a que se produce un proceso de saturación en el túbulo contorneado distal, mediante el cual el exceso del HCO₃⁻ queda en el lumen del túbulo siendo excretado por la orina. Por lo tanto la relación existente entre la concentración plasmática del HCO₃⁻ y la tasa de

filtrado glomerular, determinarán el grado de eliminación del HCO_3^- por orina.³

Otro mecanismo involucrado en el mantenimiento de la alcalosis metabólica, se refiere al aumento de la tasa de reabsorción tubular del HCO_3^- , presente con hipocloremias e hipocalcemias severas. Es así que en casos de deshidratación severa, con pérdida de Na^+ y Cl^- , el bicarbonato sería la sustancia efectiva para mantener la electroneutralidad resultante de la retención de K^+ , llevando a un cuadro de hiperaldosteronismo secundario, con la necesidad de aumentar la secreción neta de H^+ , producto del estímulo de la bomba H^+ATPasa , reabsorbiendo casi completamente el HCO_3^- de los túbulos colectores, acidificando paradójicamente la orina.

De una u otra forma, la presencia de HCO_3^- en el torrente circulatorio, llevará a la respuesta compensatoria de los pulmones, que responden ante el estímulo de los quimiorreceptores, con la reducción de la frecuencia respiratoria, con el fin de retener CO_2 , y llevar a la elevación de pCO_2 , con el fin de acidificar el medio hasta entonces alcalino. Es de esta forma, que el pCO_2 aumenta en 0,6 a 0,7 mmHg por cada mEq/L de elevación del HCO_3^- .³⁻⁵

CUADRO CLINICO

Las manifestaciones clínicas de la alcalosis metabólica, se confunden fácilmente con las presentadas en la depleción volumétrica con hipotasemia.

Se presenta apatía, malestar general, confusión, e irritabilidad neuromuscular, manifestada por la presencia de mioastenia, calambres predominantemente en los miembros inferiores, tetania y arritmias cardiacas.⁵

En la medida que la alcalosis se profundiza, los pacientes pueden presentar estupor y llegar al coma, el clonus es frecuente al igual que la hipotensión arterial.

Se debe tomar en cuenta, que la mayoría de los pacientes, no presenta un cuadro clínico notable, por lo que frecuentemente pasa desapercibido.^{6,10}

DIAGNOSTICO

El diagnóstico es básicamente clínico, debiéndose indagar a través de una buena historia clínica, los antecedentes que originaron o pudieron originar la descompensación metabólica.

Sin embargo, el apoyo diagnóstico será dado, por la medición de gases arteriales para determinar las modificaciones que se encuentran en la sangre arterial de los pacientes con alcalosis metabólica, por lo cual se debe tener un parón de referencia de normalidad, que oriente los cambios a ser identificados.

La Tabla No. 2 muestra los valores de referencia de la gasometría arterial.

Parámetro	Arterial	Venoso	Capilar
pH	7,35-7,45	7,32-7,42	7,35-7,45
PaCO ₂	35-45	40-50	40-46
PaO ₂	93-105	30-50	40-100
CO ₃ H ⁺	22-26	24-28	22-26
EBS (exceso base)	-2- +2	-2-+2	-2-+2

Tabla No. 2 Valores de referencia Gasometría arterial
Fuente. Ricart Alvarez.⁷

De esta forma la presencia de pH, mayor a 7,45, con PaCO₂ elevada, así como CO₃H⁻ elevados, orientan a la presencia de alcalosis metabólica, y si a ellos se añade una evidencia de elevación de Cl⁻ en los electrolitos, se denominará alcalosis metabólica hiperclorémica, o hipoclorémica en caso de encontrarse niveles reducidos de dicho electrolito.⁷⁻⁹

TRATAMIENTO

El tratamiento de la alcalosis metabólica, debe orientarse a la corrección de la patología de base, y no requiere un tratamiento específico la mayor parte de las veces.

En pacientes cloruro sensibles al tratamiento, la administración de ClNa al 0,9% es útil, cuando se encuentran niveles urinarios de cloro disminuidos, o cuando se ha evidenciado la presencia de pérdidas de ClH por vía digestiva. Si además se identifican valores de Cl⁻ plasmático bajos, así como hipotensión arterial y taquicardia, se repondrá este electrolito a razón de 0,2 x Kg de peso x (Cl⁻ deseado – Cl⁻ medido), evitando sobrepasar los 3 mmol/kg.

En caso de que el paciente tenga alteraciones neurológicas severas, resultantes del desequilibrio ácido base, donde se encuentren niveles de Pa CO₂ mayores a 60 mmHg se administrará ClH endovenoso como solución isotónica al plasma en 0,1 a 0,15 N, disueltos en 100-150 ml, aplicados en 850 a 900 ml de dextrosa al 5%, en goteo para 12 horas, con el fin de reducir la concentración plasmática de bicarbonato.

El uso de cloruro de amonio es también mencionado, a dosis de 0,3 x EB (exceso de base) x Kg de peso, administrándose solo la mitad de la dosis en 300-500 ml de dextrosa al 5%, diluido en agua, a goteo lento, el control

estricto de los signos vitales posterior a ello, debe ser cada hora, para verificar si existe elevación súbita de la presión arterial, o taquicardia refractaria.

En los pacientes que reciben succión nasogástrica o vómitos, la administración de inhibidores de H⁺,K⁺ ATPasa como es el omeprazol, lanzoprazol, etc. reducen la secreción ácida del estómago, corrigiendo de igual forma las alteraciones del Cl⁻.⁹⁻¹⁰

En caso de encontrarse con pacientes edematosos, la administración de inhibidores de la anhidrasa carbónica, como la acetazolamida en dosis de 250 mg BID, reducirá la presencia de líquido intersticial, en aquellos pacientes con niveles de Cl⁻ disminuidos, en los cuales no se debe incrementar el Cl⁻ plasmático, debido a que la reducción del flujo urinario, no permitirá la eliminación de bicarbonato.

Si los pacientes, presentaran disminución del potasio plasmático, se deberán administrar diuréticos ahorradores de potasio, pero si existe sobrecarga de volumen e insuficiencia renal asociada, la hemodiálisis es el procedimiento indicado.¹⁰

Si el paciente con alcalosis metabólica tiene niveles de Cl⁻ elevados, o llamados cloruro resistentes al tratamiento, se debe corregir principalmente la causa desencadenante, sugiriéndose el uso de mineralocorticoides o ahorradores de K⁺. Si el cuadro está producido por Síndrome de Bartter, se administrará indometacina en dosis de 150 a 200 mg/día con el fin de inhibir la acción protaglandínica.

BIBLIOGRAFIA

1. Lovenio C. Alcalosis metabólica. Libro virtual Intramed. Medicina Intensiva. URL disponible en:

- <http://enfermeriaintensiva.files.wordpress.com/2011/02/alcalosis-metabolica-lovesio.pdf> Accedido en fecha 31 de octubre del 2013
2. Guzmán P. Alcalosis metabólica. Rev. CHIL EST MED 2012;6:61-67
 3. División clínica Médic- Hospital general. Alcalosis metabólica. Libro virtual. URL disponible en: http://www.intramed.net/sitios/libro_virtual/pdf/42.pdf Accedido en fecha 31 de octubre del 2013
 4. Serna Higueta M., Betancour Londoño L.M., Medina Vásquez C.M., Pineda Trujillo N., Vanegas Ruiz J.J. Síndromes de Bartter y Gitelman: revisión de los aspectos genéticos, fisiopatológicos y clínicos. IATREA 2009 ;22(1):67-72
 5. Alcázar Arroyo R., Albalate Ramón M., De Sequera Ortiz P. Capítulo 12 Trastornos del metabolismo ácido base. URL disponible en: <http://nefrologiadigital.revistanefrologia.com/publicaciones/P1-E13/Cap-12.pdf> Accedido en fecha 31 de octubre del 2013
 6. Consejo de Salubridad general. Guía de práctica clínica GPC. Diagnóstico y tratamiento del desequilibrio ácido base. URL disponible http://www.isssteags.gob.mx/guias_praticas_medicas/gpc/docs/IMSS-411-10-RR.pdf Accedido en fecha 31 de octubre del 2013
 7. Ricart Alvarez E. Comentarios interpretativos en urgencias. Gasometría Arterial. Sociedad Andaluza de Análisis clínicos. URL disponible en: <http://www.a14.san.gva.es/laboratorio/Web/COMENTARIOS%20GASAR TERIAL.pdf> Accedido en fecha 31 de octubre del 2013
 8. Barros D., García Quero C., García Río E. Protocolos de interpretación clínica de la gasometría arterial en la insuficiencia respiratoria. Medicine 2010;10(63):4372-4374
 9. Crespo Giménez A., Garcés Molina F.J., Casillas Viera Y., Cano Ballesteros J.C. Indicaciones e interpretación de la gasometría. Medicine 2007;9(90):5813-5816
 10. Saíenz Menéndez B. Alteraciones del equilibrio ácido básico. Rev. Cubana Cir. 2006;45(1)
 11. Catalogo maestro de guías de práctica clínica. Diagnóstico y tratamiento del desequilibrio ácido-base. URL disponible en: <http://www.imss.gob.mx/profesionales/guiasclinicas/Documents/411GRR.pdf> Accedido en fecha 31 de octubre del 2013

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

Barquero-Melchor, H., Delgado-Rodríguez, M., & Juantá-Castro, J. (2015). Hipocalcemia e hipoparatiroidismo post-tiroidectomía. *Acta Médica Costarricense*, 57(4), 184–189.

Hipocalcemia e hipoparatiroidismo post-tiroidectomía

(Hypocalcemia and hypoparathyroidism after thyroidectomy)

Hermann Barquero-Melchor¹, María José Delgado-Rodríguez² y Josías Juantá-Castro³

Resumen

Justificación: la hipocalcemia y el hipoparatiroidismo son complicaciones frecuentes tras la tiroidectomía. Sin embargo, su incidencia varía ampliamente en la bibliografía médica y sus factores de riesgo no están bien establecidos.

Métodos: a través de una recolección prospectiva de datos, se identificó 35 pacientes tiroidectomizados entre junio y noviembre de 2012. La hipocalcemia se definió como un valor de calcio sérico en el primer día postoperatorio, menor de 7,5 mEq/l, sin síntomas, o menor de 8,5 mEq/l, con síntomas o signos asociados con hipocalcemia. El hipoparatiroidismo se definió como un calcio sérico a los 12 meses de la operación menor de 8,5 mEq/l, y/o el requerimiento de calcio y vitamina D. Se extrajeron variables adicionales como la edad del paciente, sexo, antecedente de cirugía tiroidea previa, estancia posoperatoria y cirujano principal de la operación.

Resultados: catorce (42,4%) de los treinta y cinco pacientes sometidos a tiroidectomía desarrollaron hipocalcemia, y ocho (22,8%) sufrieron hipoparatiroidismo. En el procedimiento quirúrgico de tiroidectomía total, se presentó una mayor incidencia de hipocalcemia (50%) y de hipoparatiroidismo (28,6%) cuando se comparó con el procedimiento de tiroidectomía subtotal. Factores adicionales asociados significativamente con hipocalcemia e hipoparatiroidismo fueron el diagnóstico citológico prequirúrgico de malignidad ($p = 0,014$; $p = 0,044$), la linfadenectomía cervical ($p = 0,024$; $p = 0,033$) y un médico asistente especialista como cirujano principal ($p = 0,030$; $p = 0,027$). La hipocalcemia tras la tiroidectomía produjo 4,9 días más de estancia hospitalaria (8,0 vs 3,1 días; $p = 0,018$).

Conclusión: la hipocalcemia y el hipoparatiroidismo son complicaciones frecuentes de la tiroidectomía, particularmente tiroidectomía total por cáncer o con linfadenectomía cervical o realizada por un médico asistente.

Descriptor: hipocalcemia, hipoparatiroidismo, cáncer de tiroides, tiroidectomía, Costa Rica.

Abstract

Background: Hypocalcaemia and hypoparathyroidism are common complications following thyroidectomy. However, their incidence varies widely in the literature and their risk factors are not well established.

Methods: Thirty-five patients that had a thyroidectomy between June and November 2012 were identified prospectively. Hypocalcaemia was defined as a value of less than 7.5 meq/L of seric calcium in the first day after surgery without symptoms or of less than 8.5 meq/L with symptoms or signs associated with hypocalcaemia. Hypoparathyroidism was defined as a value of less than 8.5 meq/L of seric calcium 12 months after surgery and/or the need of calcium and vitamin D supplementation. Additional variables evaluated were age, sex, history of thyroid surgery, days at the hospital after surgery and main surgeon of the procedure.

Trabajo realizado en el Servicio de Oncología Quirúrgica, Departamento de Hematooncología, Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense de Seguro Social.

Afiliación de los autores:

¹Depto. de Hematooncología, Hospital México, ²Práctica propia.

³Servicio de Oncología Quirúrgica, Depto. de Hematooncología, Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense de Seguro Social.

✉ hrbarque@ccss.sa.cr

Results: Overall, 14 (42.4%) out of 35 patients who underwent thyroidectomy developed hypocalcaemia and 8 (22.8%) suffered from hypoparathyroidism. Total thyroidectomy resulted in a higher incidence (50%) of hypocalcaemia and hypoparathyroidism (28.6) when compared with unilateral thyroid lobectomy. Additional factors significantly associated with postoperative hypocalcaemia and hypoparathyroidism included pre-operative malignant cytology ($p = 0.014$; $p = 0.044$), cervical lymphadenectomy ($p = 0.024$; $p = 0.033$) and a consultant as main surgeon ($p = 0.030$; $p = 0.027$). Hypocalcaemia following thyroidectomy resulted in 4.9 days of extended hospital stay (8.0 versus 3.1 days $p = 0.018$).

Conclusion: Hypocalcaemia and hypoparathyroidism are frequent complications of thyroidectomy, particularly total thyroidectomy associated with cancer or cervical lymphadenectomy or performed by a specialized physician as main surgeon.

Keywords: hypocalcaemia, hypoparathyroidism, thyroid cancer, Costa Rica.

Fecha recibido: 13 de marzo 2015

Fecha aprobado: 13 de agosto 2015

Hipocalcemia e hipoparatiroidismo son dos complicaciones comunes después de una tiroidectomía. La hipocalcemia puede ser asintomática, o con más frecuencia, puede presentarse clínicamente con parestesias periorales o periféricas, calambres musculares, espasmo del carpo o pedio, incluso tetania y estados confusionales agudos. Los pacientes sintomáticos suelen requerir hospitalización prolongada tras la cirugía tiroidea, lo cual provoca aumento en los costos del cuidado de la salud.¹ De acuerdo con la extensión de la lesión a las glándulas paratiroides, la hipocalcemia puede ser transitoria (también llamada hipoparatiroidismo transitorio) o permanente, en cuyo caso requiere suplementación con calcio y vitamina D activa, por el resto de la vida.

Hay una tendencia actual a realizar la cirugía tiroidea bajo la modalidad ambulatoria, la cual permite un rápido egreso de los pacientes, y debido a ello, la hipocalcemia postoperatoria ha tomado mayor relevancia. Así, algunos cirujanos están en favor de una administración indiscriminada de calcio a todos los pacientes sometidos a tiroidectomía total.² Este interés en efectuar cirugía tiroidea ambulatoria o de corta estancia, hace especialmente importante para los cirujanos, identificar aquellos pacientes con mayor riesgo de desarrollar hipocalcemia.^{3,4} Debido a eso, es imprescindible un reporte estandarizado y exacto de los datos tras la tiroidectomía.^{5,6}

Desafortunadamente, aunque la hipocalcemia y el hipoparatiroidismo tras cirugía tiroidea están bien documentados en la bibliografía médica, hay limitaciones significativas en los resultados de los estudios publicados. Posiblemente lo más relevante es la amplia variabilidad reportada en la incidencia de hipocalcemia y de hipoparatiroidismo; se reportan tasas de hipocalcemia que van del 0,3% al 66,2%, y tasas de hipoparatiroidismo del 0 al 40%.⁷ Parte de esta variación se origina en el hecho de que los reportes incluyen diversos tipos de procedimiento tiroideo. Algunas series contemplan solo pacientes sometidos a tiroidectomía total, mientras que otras incluyen procedimientos menos extensos, como lobectomías, las cuales tienen un menor riesgo de hipocalcemia e hipoparatiroidismo.⁸ Tales reportes pueden subestimar la tasa de hipocalcemia y conducir a malas interpretaciones.

Mucha de la variabilidad entre los resultados de los estudios se debe a las numerosas definiciones de hipocalcemia e hipoparatiroidismo utilizadas por diferentes grupos. Por ejemplo, algunos autores consideran hipocalcemia de acuerdo con los valores séricos exclusivamente, mientras que otros asocian esos valores con las manifestaciones clínicas.^{9,10} Para demostrar el efecto de confiar en las diferentes definiciones de la bibliografía, los autores de un estudio reciente mostraron cómo su cohorte de pacientes sometidos a tiroidectomía, tenía una incidencia de hipocalcemia del 0% al 46%, dependiendo de cuál de las 10 diferentes definiciones más comunes de hipocalcemia postoperatoria, fuera utilizada.¹¹

Sin parámetros confiables, el riesgo relativo de tiroidectomía no puede ser anotado apropiadamente en el consentimiento informado, y los estudios de investigación carecen de un punto común para comparación. Numerosos estudios han intentado identificar factores de riesgo para hipocalcemia,¹²⁻¹⁵ pero si se pretende que esos estudios influyeran el manejo quirúrgico de los pacientes en otras instituciones, es esencial contar con una definición estándar de hipocalcemia y de hipoparatiroidismo.

La bibliografía actual indica que las incidencias de hipocalcemia y de hipoparatiroidismo pueden estar afectadas por una serie de factores. Los procedimientos más extensos, por ejemplo, resultan en una mayor incidencia de disminución del calcio.¹² Otras variables potencialmente predictoras de hipocalcemia e hipoparatiroidismo son la cirugía previa, la asociación con linfadenectomía cervical, en el caso de tumores malignos metastásicos regionalmente, así como la experiencia del cirujano en procedimientos quirúrgicos que involucren la tiroides.¹⁵

Recientes estudios exploran incidencias y parámetros asociados con complicaciones tras tiroidectomía, provenientes de cohortes de muchos países desarrollados y no desarrollados (Cuadro 1), sin embargo, no se conoce reportes de lo que sucede en Costa Rica y, particularmente, en el servicio de Oncología Quirúrgica del Hospital San Juan de Dios.

Cuadro 1. Hipocalcemia e hipoparatiroidismo posttiroidectomía en la bibliografía reciente

Estudio	Lugar	Año	Pacientes (n)	Hipocalcemia (%)	Hipoparatiroidismo (%)
Paek et al. ¹⁶	Korea	2013	531	25,4	3,6
Sousa et al. ¹⁷	Brazil	2012	136	40,8	4,2
Mehrabi Bahar et al. ¹⁸	Irán	2012	163	8,6	0
Herranz González-Botas et al. ¹⁹	España	2012	254	29,1	4,7
Atiq et al. ²⁰	Bangladesh	2011	50	16,0	0,5

Métodos

Se analizó la base de datos del registro de morbilidad operatoria, en cirugía tiroidea de la Unidad de Cirugía de Cabeza y Cuello del Servicio de Oncología Quirúrgica del Hospital San Juan de Dios, para aquellos pacientes sometidos a cirugía tiroidea entre el 1° de junio y el 30 de noviembre de 2012, incluyendo tiroidectomía total, tiroidectomía unilateral (lobectomía), tiroidectomía parcial para completar tiroidectomía total, así como tiroidectomía más linfadenectomía cervical central o lateral, unilateral o bilateral. De esta lista de pacientes, los resultados específicos analizados fueron la hipocalcemia postoperatoria y el hipoparatiroidismo. La hipocalcemia se definió como un valor de calcio sérico en el primer día postoperatorio menor de 7,5 mEq/l, sin síntomas, o menor de 8,5 mEq/l, con síntomas o signos asociados con hipocalcemia. El hipoparatiroidismo se definió como un calcio sérico a los 12 meses de la operación, menor de 8,5 mEq/l, y el requerimiento de calcio y vitamina D. Se extrajeron variables adicionales como edad del paciente, sexo, antecedente de cirugía tiroidea previa, estancia posoperatoria y cirujano principal de la operación.

El protocolo del estudio cumplió con los requerimientos de Comité Ético Científico del Hospital San Juan de Dios.

El análisis estadístico se efectuó utilizando SPSS (IBM SPSS Statistics for Mac, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.), con significancia estadística definida como $p < 0,05$. Los resultados primarios medidos fueron la hipocalcemia y el hipoparatiroidismo. Se realizó análisis univariado utilizando la prueba de chi cuadrado para datos categóricos y *t* de Student no pareada para datos continuos. Las variables asociadas con hipocalcemia o hipoparatiroidismo postoperatorio, según el análisis univariado, fueron incorporadas en la regresión logística multivariada, para identificar factores de riesgo independiente para hipocalcemia o hipoparatiroidismo posttiroidectomía.

Resultados

Se determinaron la incidencia y los factores de riesgo para hipocalcemia e hipoparatiroidismo postoperatorios, en una muestra de 35 pacientes operados en el Servicio de Oncología Quirúrgica del Hospital San Juan de Dios, entre junio y

noviembre de 2012. La mayoría de pacientes (30) fueron mujeres (85,7%). El 80% de los pacientes tenía un diagnóstico citológico preoperatorio de malignidad. Ocurrió hipocalcemia postoperatoria en 14 de ellos (42,4%), e hipoparatiroidismo en 8 de los pacientes (22,8%). Las características demográficas y clínicas de los pacientes se resumen en el Cuadro 2.

El procedimiento más comúnmente efectuado fue la tiroidectomía total, con 30 casos (85,7%). Tres pacientes tenían cirugía tiroidea previa. Se asoció linfadenectomía cervical en seis pacientes (17,1%), central en dos casos, lateral unilateral en dos casos, lateral bilateral en un caso, y central junto con lateral unilateral, en un caso. En promedio, los pacientes sometidos a tiroidectomía tuvieron una estancia postoperatoria de $5,2 \pm 3,6$ días.

Cuadro 2. Características de los pacientes

Variable	n (%)
Edad promedio – años	50
Sexo	
Femenino	30 (85,7)
Masculino	5 (14,3)
Diagnóstico citológico preoperatorio	
Maligno (VI)	28 (80)
Sospechoso por malignidad (V)	2 (5,7)
Neoplasia folicular (IV)	2 (5,7)
Benigno (II)	3 (8,6)
Tipo de cirugía	
Tiroidectomía total	30 (85,7)
Tiroidectomía unilateral	4 (11,4)
Tiroidectomía unilateral para completar la total	1 (2,9)
Cirugía tiroidea previa	
Sí	3 (8,6)
No	32 (91,4)
Linfadenectomía cervical asociada	
Sí	6 (17,1)
No	29 (82,1)
Tipo de cirujano	
Asistente	19 (54,3)
Residente	16 (45,7)

Cuadro 3. Comparación de incidencia de hipocalcemia, según las características de los pacientes			
Variable	Normocalcemia n = 19 (%)	Hipocalcemia n = 14 (%)	Valor p
Edad promedio - años	53	46	0,591
Sexo			
Masculino	3 (15,8)	2 (14,3)	0,414
Femenino	16 (84,2)	12 (85,7)	
Diagnóstico citológico preoperatorio			
Maligno (VI)	14 (73,5)	13 (92,9)	0,014
Sospechoso por malignidad (V)	2 (10,5)	0	
Neoplasia folicular (IV)	2 (10,5)	0	
Benigno (II)	1 (5,3)	1 (7,1)	
Tipo de cirugía			
Tiroidectomía total	15 (78,9)	14 (100)	0,035
Tiroidectomía unilateral	3 (15,8)	0	
Tiroidectomía unilateral para completar la total	1 (5,3)	0	
Cirugía tiroidea previa			
Sí	3 (15,8)	0	0,043
No	16 (84,2)	14 (100)	
Linfadenectomía cervical asociada			
Sí	1 (5,3)	5 (35,7)	0,024
No	18 (94,7)	9 (64,3)	
Tipo de cirujano			
Asistente	9 (47,4)	9 (64,3)	0,030
Residente	10 (52,6)	5 (35,7)	
Estancia hospitalaria media – días (de)	3,1 (1,9)	8,0 (3,3)	0,018

Los pacientes sometidos a tiroidectomía total tuvieron una incidencia de hipocalcemia postoperatoria del 50% (Cuadro 3), y de hipoparatiroidismo, del 28,6% (Cuadro 4). Ningún paciente sometido a tiroidectomía unilateral sola o tiroidectomía unilateral para completar una tiroidectomía total, tuvo hipocalcemia o hipoparatiroidismo postoperatorio.

Fue más probable que se presentara hipocalcemia postoperatoria en pacientes operados por médicos asistentes especialistas, que cuando el primer cirujano es un médico residente supervisado por un médico asistente especialista.

El grupo de hipoparatiroides tuvo pacientes más jóvenes (p no significativa), más mujeres (p < 0,05), mayor diagnóstico de malignidad (p < 0,05) y más linfadenectomías cervicales asociadas (p < 0,05). Fue más probable que se presentara hipoparatiroidismo postoperatorio en pacientes operados por médicos asistentes especialistas, que por médicos residentes (p < 0,05).

Discusión

Este estudio es, según conocimiento de los autores, el primero en reportar la incidencia de hipocalcemia e hipoparatiroidismo en un Servicio de Oncología Quirúrgica en el país. Se encuentra

que la incidencia de hipocalcemia fue del 42,4% y de un 22,8% para hipoparatiroidismo. Debido a la gran variabilidad en las definiciones de hipocalcemia e hipoparatiroidismo usadas en los diferentes estudios publicados, es difícil hacer comparaciones directas de resultados de cirugía tiroidea. La mayoría de series incluye una mayor proporción de pacientes sometidos a tiroidectomía total, entre los cuales la incidencia de hipocalcemia fue del 50% en el presente estudio. En términos generales, los estudios conducidos con poblaciones similares a las de este, reportan que aproximadamente una cuarta parte de los pacientes presenta hipocalcemia y menos del 5% desarrolla hipoparatiroidismo.

Los resultados del análisis demuestran que la incidencia de hipocalcemia y de hipoparatiroidismo son mayores en relación directa con la extensión de la cirugía, en concordancia con lo que demuestra la bibliografía médica. En los casos en los que se tuvo que hacer linfadenectomía cervical concomitante a la tiroidectomía, hubo una mayor incidencia de hipocalcemia y de hipoparatiroidismo, lo que concuerda con reportes previos.^{21,22} Esto puede obedecer a una mayor probabilidad de paratiroidectomía incidental o de isquemia de las glándulas paratiroides, particularmente en el caso de la linfadenectomía central, grupo 6, pues anatómicamente hay una estrecha relación entre la localización de las paratiroides y la de los ganglios linfáticos del surco traqueoesofágico. Se piensa que

Cuadro 4. Comparación de incidencia de hipoparatiroidismo, según las características de los pacientes			
Variable	Normocalcemia n = 27 (%)	Hipoparatiroidismo n = 8 (%)	Valor p
Edad promedio – años	51	45	0,833
Sexo			0,028
Masculino	5 (18,5)	0	
Femenio	22 (81,5)	8 (100)	
Diagnóstico citológico Preoperatorio (Bethesda)			0,044
Maligno (VI)	21 (77,8)	7 (87,5))	
Sospechoso por malignidad (V)	2 (7,4)	0	
Neoplasia folicular (IV)	1 (3,7)	1 (12,5)	
Benigno (II)	3 (11,1)	0	
Tipo de cirugía			0,036
Tiroidectomía total	22 (81,5)	8 (100)	
Tiroidectomía unilateral	4 (14,8)	0	
Tiroidectomía unilateral para completar la total	1 (3,7)	0	
Cirugía tiroidea previa			0,149
Sí	2 (7,4)	1 (12,5)	
No	25 (92,6)	7 (87,5)	
Linfadenectomía cervical asociada			0,033
Sí	4 (14,8)	2 (25)	
No	23 (85,2)	6 (75)	
Tipo de cirujano			0,027
Asistente	14 (51,9)	5 (62,5)	
Residente	13 (48,1)	3 (37,5)	

la paratiroidectomía incidental o la isquemia paratiroidea, son las causantes del riesgo aumentado de hipocalcemia e hipoparatiroidismo en la cirugía tiroidea más extensa.²³

La misma tendencia se observa para otras complicaciones relacionadas con este procedimiento, como la parálisis de cuerda vocal.²⁴

La mayor incidencia de morbilidad entre los pacientes con diagnóstico citológico de malignidad es consistente con estudios previos.²⁵ Algunos autores creen que ante la presencia de malignidad, se tiende a ser más exhaustivo en la resección de tejido tiroideo durante la cirugía, lo cual conduce a una mayor probabilidad de paratiroidectomía incidental o de isquemia de las paratiroides, que a su vez, provoca hipocalcemia e hipoparatiroidismo.²⁶

La asociación entre hipoparatiroidismo y sexo femenino se puede deber a que las mujeres son más propensas a déficit de calcio y de vitamina D.^{18,27}

Hay varias limitaciones en el estudio. El número de pacientes es pequeño. Se recopiló datos sobre la identificación transoperatoria de paratiroides, a través del reporte del cirujano, pero no se corroboró de manera independiente, y se careció de

la información sobre el reporte patológico de paratiroidectomía incidental.

La posibilidad de presentar hipocalcemia o hipoparatiroidismo postoperatorio, debe ser considerada en la discusión del consentimiento informado con el paciente.

Particularmente con resecciones más extensas, es decir, tiroidectomía total con o sin linfadenectomía cervical de cualquier tipo, los cirujanos podrían tomar medidas correctivas para reducir estos efectos indeseables. Por ejemplo, si se nota escisión o desvascularización de las glándulas paratiroides, el autotransplante paratiroideo puede reducir la ocurrencia de hipocalcemia y de hipoparatiroidismo.^{23, 28-33}

En resumen, la hipocalcemia y el hipoparatiroidismo postoperatorios son una fuente multifactorial de morbilidad tras la cirugía tiroidea, y producen una mayor estancia hospitalaria, y por ende, costos más elevados en la atención de la salud. Se ha demostrado que ciertas medidas, como el autotransplante paratiroideo, la administración preoperatoria de corticoides, e incluso la prescripción rutinaria de calcio y vitamina D a los pacientes sometidos a tiroidectomía, tienen el potencial de disminuir la incidencia de estas complicaciones.^{34,35}

Referencias

1. Shaha AR, Jaffe BM. Parathyroid preservation during thyroid surgery. *Am J Otolaryngol* 1998; 19:113-117.
2. Schwartz AE, Clark OH, Ituarte P, Lo Gerfo P. Thyroid surgery - the choice. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:1097-1105.
3. McHenry CR, Speroff T, Wentworth D, Murphy T. Risk factors for postthyroidectomy hypocalcemia. *Surgery* 1994; 11:641-648.
4. Mowshenson PM, Hodin RA. Outpatient thyroid and parathyroid surgery: a prospective study of feasibility, safety, and costs. *Surgery* 1995; 118:1051-1054.
5. Barakate MS, Agarwal G, Reeve TS, Barraclough B, Robinson B, Dellbridge LW. Total thyroidectomy is now the preferred option for the surgical management of Graves' disease. *ANZ J Surg* 2002; 72:321-324.
6. Delbridge L. Total thyroidectomy: the evolution of surgical technique. *ANZ J Surg* 2003; 73:761-768.
7. Wilhelm SM, McHenry CR. Total thyroidectomy is superior to subtotal thyroidectomy for management of graves' disease in the United States. *World J Surg* 2010; 34:1261-1264.
8. Thomusch O, Machens A, Sekulla C, Ukkat J, Lippert H, Gastinger I, et al. Multivariate analysis of risk factors for postoperative complications in benign goiter surgery: prospective multicenter study in Germany. *World J Surg* 2000; 24:1335-1341.
9. Menegaux F, Turpin G, Dahman M, Leenhardt L, Chadarevian R, Aurengo A et al. Secondary thyroidectomy in patients with prior thyroid surgery for benign disease: a study of 203 cases. *Surgery* 1999; 126:479-483.
10. Pradeep PV, Agarwal A, Baxi M, Agarwal G, Gupta SK, Mishra SK. Safety and efficacy of surgical management of hyperthyroidism: 15-Year experience from a tertiary care center in a developing country. *World J Surg* 2007; 31:306-312.
11. Mehanna HM, Jain A, Randeve H, Watkinson J, Shaha A. Postoperative hypocalcemia - the difference a definition makes. *Head Neck*. 2010; 32:279-283.
12. Ozbas S, Kocak S, Aydinoglu S, Cakmak A, Demirkiran MA, Wushart GC. Comparison of the complications of subtotal, near total and total thyroidectomy in the surgical management of multinodular goiter. *Endocrine* 2005; 52:199-205.
13. Sasson AR, Pingpank JF, Wetherington RW, Hanlon AL, Ridge JA. Incidental parathyroidectomy during thyroid surgery does not cause symptomatic hypocalcemia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 127:304-308.
14. Sosa JA, Bowman HM, Tielsch JM, Powe NR, Gordon TA, Udelsman R. The importance of surgeon experience for clinical and economic outcomes from thyroidectomy. *Ann Surg* 1998; 228:320-330.
15. Mishra A, Agarwal G, Agarwal A, Mishra SK. Safety and efficacy of total thyroidectomy in hands of endocrine surgery trainees. *Am J Surg* 1999; 178:377-380.
16. Paek SH, Lee YM, Min SY, Kim SW, Chung KW, Youn YK. Risk factors of hypoparathyroidism following total thyroidectomy for thyroid cancer. *World J Surg* 2013; 37:94-101.
17. Sousa de A, Salles JM, Soares JM, Argalles A. Predictors factors for post-thyroidectomy hypocalcaemia. *Rev Col Bras Cir* 2012; 39:476-482.
18. Mehrabi Bahar M, Jangjoo A, Afzal Aghaei M, Ebrahimzadeh M, Aliakbarian M. Transient and permanent hypoparathyroidism following thyroidectomy. *Minerva Chir* 2012; 67:433.
19. Herranz González-Botas J, Lourido Piedrahita D. Hypocalcaemia after total thyroidectomy: incidence, control and treatment. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2013; 64:102-107.
20. Atiq MT, Joarder AH, Alam MM, Hossain MA, Biswas SS. Analysis of post operative complications following total thyroidectomy. *Mymensingh Med J* 2011; 20:238-244.
21. Thomusch O, Machens A, Sekulla C, Ukkat J, Brauchhoff M, Dralle H. The impact of surgical technique on postoperative hypoparathyroidism in bilateral thyroid surgery: a multivariate analysis of 5846 consecutive patients. *Surgery* 2003; 133:180-185.
22. Roh JL, Park JY, Park CI. Total thyroidectomy plus neck dissection in differentiated papillary thyroid carcinoma patients: pattern of nodal metastasis, morbidity, recurrence and postoperative levels of serum parathyroid hormone. *Ann Surg* 2007; 245:604-610.
23. Olson JA, DeBenedetti MK, Baumann DS, Wells Sa Jr. Parathyroid autotransplantation during thyroidectomy: results of long-term follow-up. *Ann Surg* 1996; 223:72-480.
24. Karamanakos SN, Markou KB, Panagopoulos K, Karavias D, Vagianos CE, Scopa CD et al. Complications and risk factors related to the extent of surgery in thyroidectomy. Results from 2,043 procedures. *Hormones* 2010; 9:318-325.
25. Sippel RS, Ozgul O, Hartig GK, Mack EA, Chen H. Risks and consequences of incidental parathyroidectomy during thyroid resection. *ANZ J Surg* 2007; 77:33-36.
26. Qasameh GR, Al Nemri S, Al Omari AK. Incidental extirpation of the parathyroid glands at thyroid surgery: risk factors and post-operative hypocalcemia. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol* 2011; 268:1047-1051.
27. Pesce CE, Shiue Z, Tsai HL, Umbricht CB, Tufano RP, Dackiw AP et al. Postoperative hypocalcemia after thyroidectomy for Graves' disease. *Thyroid* 2010; 20, vol. 20, no. 11, 1279-1283, 2010.
28. Bhattacharyya N, Fried MP. Assessment of the morbidity and complications of total thyroidectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128:389-392.
29. Sosa JA, Mehta PJ, Wang TS, Boudourakis L, Roman SA. A population-based study of outcomes from thyroidectomy in aging americans: at what cost? *J Am Coll Surg* 2008; 206:1097-1105.
30. Erbil Y, Barbaros U, Temel B, Turkoglu U, Issever H, Bozboru A et al. The impact of age, vitamin D3 level, and incidental parathyroidectomy on postoperative hypocalcemia after total or near total thyroidectomy. *Am J Surg* 2009; 197:439-446.
31. Sosa JA, Mehta PJ, Wang TS, Yeo HL, Roman SA. Racial disparities in clinical and economic outcomes from thyroidectomy. *Ann Surg* 2007; 246:1083-1091.
32. Lo CY, Lam KY. Postoperative hypocalcemia in patients who did or did not undergo parathyroid autotransplantation during thyroidectomy: a comparative study. *Surgery* 1998; 124:1081-1087.
33. Reeve Y, Thompson NW. Complications of thyroid surgery: how to avoid them, how to manage them, and observations on their possible effect on the whole patient. *World J Surg* 2000; 24:971-975.
34. Roh JL, Park JY, Park CI. Prevention of postoperative hypocalcemia with routine oral calcium and vitamin D supplements in patients with differentiated papillary thyroid carcinoma undergoing total thyroidectomy plus central neck dissection. *Cancer* 2009; 115:251-258.
35. Seybt MW, Terris DJ. Outpatient thyroidectomy: experience in over 200 patients. *Laryngoscope* 2010; 120:959-963.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

Fe Candela, M., Flores, B., Soria, V., Albarracín, A., Miguel, J., Martín, J. G., ... Luis Aguayo, J. (2004). Evaluación de un protocolo de reposición de calcio en la hipocalcemia postoperatoria tras tiroidectomía total. *Cirugía Española*, 75(4), 200–203.

Evaluación de un protocolo de reposición de calcio en la hipocalcemia postoperatoria tras tiroidectomía total

Mari Fe Candela^a, Benito Flores^a, Víctor Soria^a, Antonio Albarracín^b, Joana Miguel^c, Juan G. Martín^b, Antonio E. Gómez^d, Mari Sol Alcaraz^e, Luis Carrasco^a y José Luis Aguayo^a

^aServicio de Cirugía General. Unidad de Cirugía Endocrina. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia.

^bSección de Cirugía General. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia.

^cServicio de Cirugía General. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia.

^dServicio de Laboratorio. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia.

^eServicio de Endocrinología. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia. España.

Resumen

Objetivo. El objetivo de este trabajo es presentar un protocolo de reposición de calcio en pacientes sometidos a tiroidectomía total que desarrollan hipocalcemia.

Pacientes y método. Se trata de un estudio retrospectivo en una serie comparativa de 2 grupos de pacientes sometidos a tiroidectomía total, un grupo previo a la elaboración del protocolo formado por 65 enfermos (grupo I), y un segundo grupo (grupo II) formado por 69 pacientes a los que se aplicó el protocolo de reposición de calcio que presentamos. Ambos grupos son homogéneos en cuanto a edad, distribución por sexos y diagnóstico que motivó la intervención. Para el estudio de ambos grupos se comparó las medias de las determinaciones de calcio iónico a las 24 y 48 h tras la intervención. También se comparó las medias de las determinaciones de calcio iónico cuando eran inferiores a 4 mg/dl a las 24 y 48 h de la intervención quirúrgica. Se ha estudiado la incidencia de síntomas de tetania y la estancia media postoperatoria en ambos grupos.

Resultados. Las cifras medias de la determinación de calcio iónico a las 24 h de la intervención quirúrgica en el grupo I fueron de $4,2 \pm 0,3$ mg/dl y en el grupo II de $4,2 \pm 0,4$ mg/dl. Las cifras medias a las 48 h intervención quirúrgica en el grupo I fueron de $4,2 \pm 0,3$ mg/dl y en el grupo II de $4,2 \pm 0,3$ mg/dl, sin que hubiera diferencias significativas entre ambos grupos en ninguna de las 2 determinaciones. En el grupo I, a las 24 h tras la intervención quirúrgica, se encontraron cifras menores de 4 mg/dl en 16 pacientes,

con una media de $3,7 \pm 0,2$ mg/dl. A las 48 h, la media de calcio iónico en estos pacientes fue de $3,9 \pm 0,2$ mg/dl y la calcemia sólo se corrigió en 4 pacientes (25%). En el grupo II, a las 24 h, se encontraron cifras de calcio iónico por debajo de 4 mg/dl en 21 pacientes, con una media de $3,7 \pm 0,4$ mg/dl. A las 48 h, la media de calcio iónico en estos pacientes fue de $4,0 \pm 0,4$ mg/dl y la calcemia se corrigió en 9 de ellos (42,85%). Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

En el grupo I presentaron síntomas de tetania 3 pacientes (4,6%), mientras que en grupo II sólo aparecieron en un paciente (1,5%).

La estancia media postoperatoria en el grupo I fue de $4,3 \pm 1,9$ días, mientras que en el grupo II fue de $3,4 \pm 0,7$ días, con diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Conclusiones. La implantación de un protocolo de reposición de calcio para el tratamiento de la hipocalcemia tras una tiroidectomía total consigue disminuir la estancia hospitalaria, reduce las posibilidades de crisis de tetania y consigue que todos los pacientes sean tratados con la misma pauta.

Palabras clave: Hipocalcemia postoperatoria. Tiroidectomía total. Calcio iónico.

EVALUATION OF A PROTOCOL FOR CALCIUM SUPPLEMENTATION IN POSTOPERATIVE HYPOCALCEMIA AFTER TOTAL THYROIDECTOMY

Objective. To present a protocol for calcium supplementation in patients with hypocalcemia after total thyroidectomy.

Patients and method. We performed a retrospective study comparing two groups of patients who underwent total thyroidectomy. Group I consisted of 65 patients who underwent surgery before the protocol

Correspondencia: Dra. M.F. Candela Arenas.
Avda. La Fama, 7, 7.º A. 30003 Murcia. España.
Correo electrónico: marifecandel@tiscali.es

Manuscrito recibido el 29-8-2003 y aceptado el 24-11-2003.

was introduced and group II consisted of 69 patients in whom the calcium supplementation protocol was applied. Both groups were homogeneous in age, sex distribution and diagnosis indicating surgery. Mean ionic calcium determinations at 24 and 48 hours after surgery were compared. Mean ionic calcium determinations below 4 mg/dl at 24 and 48 hours after surgery were also compared. The incidence of symptoms of tetany and the mean length of hospital stay after surgery were analyzed in both groups.

Results. The mean ionic calcium concentration at 24 hours after surgery was 4.2 ± 0.3 mg/dl in group I and was 4.2 ± 0.4 mg/dl in group II. The mean concentration at 48 hours was 4.2 ± 0.3 mg/dl in group I and was 4.2 ± 0.3 mg/dl in group II, with no significant differences between the two groups in any of the determinations. In group I, at 24 hours after surgery, 16 patients showed concentrations of less than 4 mg/dl with a mean of 3.7 ± 0.2 mg/dl. At 48 hours, the mean ionic calcium concentration in these patients was 3.9 ± 0.2 mg/dl, with resolution of calcemia in only four patients (25%). In group II, at 24 hours, 21 patients showed ionic calcium levels below 4 mg/dl with a mean concentration of 3.7 ± 0.4 mg/dl. At 48 hours the mean ionic calcium level in these patients was 4.0 ± 0.4 mg/dl, with resolution of calcemia in nine patients (42.85%). Statistically significant differences were found between the two groups.

Symptoms of tetany were observed in three patients (4.6%) in group I and in only one patient (1.5%) in group II.

The mean length of hospital stay after surgery was 4.3 ± 1.9 days in group I and was 3.4 ± 0.7 days in group II, with statistically significant differences between the two groups.

Conclusions. The introduction of a calcium supplementation protocol for the treatment of hypocalcemia following total thyroidectomy reduced length of hospital stay and tetany crises and achieved a uniform treatment regimen in all patients.

Key words: *Postoperative hypocalcemia. Total thyroidectomy. Ionic calcium.*

Introducción

La hipocalcemia es una complicación frecuente tras la realización de una tiroidectomía total. Generalmente, se pone de manifiesto a las 24 h de la intervención, con síntomas y signos claros de hipocalcemia o sólo con cifras de calcio sérico por debajo de los límites normales¹. Aunque el hipoparatiroidismo permanente ocurre en menos del 3% de los casos, la hipocalcemia transitoria es mucho más habitual y puede aparecer en el 1-30% de los pacientes sometidos a una tiroidectomía total^{1,2}.

El tratamiento de la hipocalcemia se ha realizado habitualmente de manera poco sistemática y se ha observado una gran variabilidad en la práctica clínica tanto en relación con el momento de instaurar el tratamiento con suplementos de calcio como en su cantidad y su administración. En nuestro servicio, se ha desarrollado la vía

clínica de la tiroidectomía total y decidimos elaborar un protocolo de reposición de calcio para los pacientes que desarrollaran hipocalcemia tras una tiroidectomía total³. La elaboración de este protocolo se ha basado en evidencias bibliográficas^{4,5} y en las experiencias personales de los miembros de la unidad de cirugía endocrina de nuestro hospital, para tratar a todos los pacientes con la misma pauta y, así, evitar la aparición de los síntomas de la hipocalcemia, evitar la sobredosificación y disminuir la estancia hospitalaria de los enfermos sometidos a una tiroidectomía total.

El objetivo de este trabajo es presentar nuestro protocolo de reposición de calcio en pacientes sometidos a tiroidectomía total y los resultados de la evaluación de este protocolo en una serie comparativa de 2 grupos de enfermos, un grupo previo a la elaboración del protocolo y un segundo grupo, en el que se aplicó el protocolo.

Pacientes y método

Hemos realizado un estudio retrospectivo para evaluar la utilidad de un protocolo de reposición de calcio en pacientes que presentaron hipocalcemia como complicación de una tiroidectomía total. Para ello, se comparan 2 series de pacientes sometidos a una tiroidectomía total. Ambos grupos son homogéneos en cuanto a edad, distribución por sexos y diagnóstico que motivó la intervención. La técnica realizada fue la tiroidectomía total y fue llevada a cabo por el grupo de cirujanos de la unidad de cirugía endocrina de nuestro hospital. Se ha incluido a todos los pacientes a los que se practicó esta técnica durante un año previo a la elaboración del protocolo (grupo I) y a todos los pacientes consecutivos intervenidos durante un año tras la implantación del protocolo (grupo II). Sólo se ha excluido a los pacientes a los que se asoció cirugía del hiperparatiroidismo.

– Grupo I: entre octubre de 2000 y septiembre de 2001 realizamos un total de 65 tiroidectomías totales (39 por bocio multinodular, 19 por hipertiroidismo, 5 por carcinoma papilar y 2 por carcinoma folicular). La edad media de los pacientes fue de 48 años y la distribución por sexos fue de 54 mujeres y 11 varones. En este grupo, la hipocalcemia se trató sin la aplicación de ningún protocolo.

– Grupo II: entre octubre de 2001 y septiembre de 2002 realizamos un total de 69 tiroidectomías totales (41 por bocio multinodular, 20 por hipertiroidismo, 6 por carcinoma papilar y 2 por carcinoma folicular). La edad media de los pacientes fue de 43 años y la distribución por sexos fue de 53 mujeres y 16 varones. En este grupo, la hipocalcemia se trató según el protocolo de reposición de calcio elaborado en nuestro servicio (tabla 1).

Al aplicar el protocolo expuesto en la tabla 1, si el paciente presenta cifras de calcio iónico ≥ 4 mg/dl a las 48 h y el resto de parámetros clínicos es adecuado, se le da de alta hospitalaria. Consideramos normales las cifras comprendidas entre 4,6 y 5,2 mg/dl.

A todos los pacientes de ambos grupos se les solicitó una primera determinación de los valores de calcio iónico a las 24 h de la intervención. Se utilizó el calcio iónico, ya que refleja con más exactitud los valores de calcio sérico que la determinación de calcio total.

Para el estudio de ambos grupos se comparó las medias de las determinaciones de calcio iónico a las 24 y 48 h de la intervención. Se comparó también las medias de las determinaciones de calcio iónico cuando eran inferiores a 4 mg/dl a las 24 y 48 h de la intervención. Se ha estudiado la incidencia de síntomas de tetania y la estancia media postoperatoria en ambos grupos. El test estadístico utilizado fue el de la t de Student con corrección de Welch para varianzas no homogéneas.

Resultados

A los 65 pacientes del grupo I se les realizó una determinación de calcio a las 24 h de la intervención quirúrgica.

TABLA 1. Protocolo de reposición de calcio

- Si el calcio iónico es $\geq 4,0$ mg/dl y el paciente se encuentra asintomático, no se instaurará tratamiento con calcio
- Si el calcio iónico se encuentra entre 3,7 y 4,0 mg/dl, aun sin síntomas, se iniciará tratamiento con Calcio Sandoz[®], 2 comprimidos/8 h^a. Se repetirá la calcemia al día siguiente:
 - Si a pesar del tratamiento disminuyen las cifras de calcio, se iniciará calcio por vía intravenosa
 - Si se mantienen las mismas cifras, administraremos la misma dosis de calcio por vía oral
 - Si las cifras aumentan con tendencia a la normalidad disminuirémos la dosis a la mitad (1 comprimido/8 h); estas dosis se mantendrán al alta para ser retiradas en la consulta
- Si el calcio iónico es $\leq 3,7$ mg/dl, aun sin síntomas, se comenzará tratamiento con calcio por vía intravenosa: gluconato cálcico, 1 ampolla i.v./6 h^b; simultáneamente, comenzaremos con la pauta de calcio por vía oral mencionada con anterioridad (Calcio Sandoz[®], 2 comprimidos/8 h). A la mañana siguiente se repetirá la calcemia:
 - Si el calcio comienza a subir, pero sin alcanzar cifras normales (≥ 4 mg/dl) mantendremos la misma pauta (oral e i.v.),
 - Si en 2 días las cifras de calcio no aumentaran, se añadirá vitamina D, Rocaltrol[®], 0,25 μ g, 1 comprimido/24 h^c, que se mantendrá durante el alta, hasta la revisión en la consulta,
 - Si las cifras son normales ($\text{Ca} \geq 4$) se suspenderá el calcio por vía i.v. y se mantendrá la pauta de calcio por vía oral a la mitad de la dosis (Calcio Sandoz[®] 1 comprimido/8 h) hasta la revisión en consultas.

^aUn comprimido de Calcium Sandoz[®] = 500 mg de calcio elemental.^bUna ampolla de 10 ml de gluconato cálcico al 10% = 90 mg de calcio elemental.^cUn comprimido de rocaltrol = 0,25 μ g de calcitriol.

ca y se encontraron unas cifras medias de calcio iónico de $4,2 \pm 0,3$ mg/dl. En 16 pacientes (24,6%), las cifras de calcio se encontraron por debajo de 4 mg/dl, con una media de $3,7 \pm 0,2$ mg/dl. En estos 16 pacientes se observaron 10 bocios multinodulares, 4 hipertiroidismos y 2 carcinomas papilares. A las 48 h, las cifras medias de calcio de los 65 pacientes fueron de $4,2 \pm 0,3$ mg/dl. En los 16 pacientes con cifras menores de 4 mg/dl, la media de calcio iónico a las 48 h fue de $3,7 \pm 0,4$ mg/dl y la calcemia sólo se corrigió en 4 pacientes (25%). Tres pacientes (4,6%) presentaron síntomas de tetania. La estancia media postoperatoria en este grupo de pacientes fue de $4,3 \pm 1,9$ días.

En los 69 pacientes del grupo II, las cifras medias de calcio iónico a las 24 h de la intervención quirúrgica fueron de $4,2 \pm 0,4$ mg/dl. En 21 pacientes (30,4%), las cifras de calcio se encontraron por debajo de 4 mg/dl, con una media de $3,9 \pm 0,2$ mg/dl. En estos 21 pacientes se observaron 10 bocios multinodulares, 10 hipertiroidismos y un carcinoma papilar. A las 48 h, las cifras medias de calcio iónico de los 69 pacientes fueron de $4,2 \pm 0,3$ mg/dl. En los 21 pacientes a los que se aplicó el protocolo de reposición de calcio, la media de calcio iónico a las 48 h fue de $4,0 \pm 0,4$ mg/dl y la calcemia se corrigió en 9 de ellos (42,85%). Un paciente (1,5%) presentó síntomas de tetania, ya que no siguió el tratamiento pautado. La estancia media postoperatoria en este grupo fue de $3,4 \pm 0,7$ días.

En el estudio de comparación de medias no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las determinaciones de calcio iónico a las 24 y 48 h de la cirugía entre ambos grupos (tabla 2). Sin embargo, sí hubo diferencias estadísticamente significativas cuando se compararon las medias de las determinaciones de calcio

TABLA 2. Comparación de medias de las determinaciones de calcio iónico a las 24 y 48 h entre ambos grupos

	Grupo I (n = 65)	Grupo II (n = 69)	p
24 h	$4,2 \pm 0,3$	$4,2 \pm 0,4$	NS
48 h	$4,2 \pm 0,3$	$4,2 \pm 0,3$	NS

TABLA 3. Comparación de medias de los pacientes con cifras de calcio iónico menor de 4 mg/dl a las 24 y a las 48 h entre ambos grupos

	Grupo I (n = 65)	Grupo II (n = 69)	p
24 h	$3,7 \pm 0,2$	$3,9 \pm 0,2$	< 0,05
48 h	$3,7 \pm 0,4$	$4,0 \pm 0,4$	< 0,05

iónico a las 24 y 48 h de la intervención quirúrgica en los pacientes con cifras inferiores a 4 mg/dl entre ambos grupos (tabla 3). En cuanto a la estancia media postoperatoria, hubo diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) entre los pacientes del grupo II y los del grupo I.

Discusión

Las principales complicaciones tras una tiroidectomía total son la hemorragia, la lesión recurrencial y el hipoparatiroidismo^{1,6}. Una adecuada técnica quirúrgica y una gran experiencia son esenciales para minimizar los riesgos. Por otro lado, la protocolización en el tratamiento postoperatorio de los pacientes es fundamental para la prevención y tratamiento del hipoparatiroidismo¹.

La incidencia de hipocalcemia transitoria tras una tiroidectomía total se cifra entre el 1 y el 30%, según los autores^{1,2}. La extirpación inadvertida de las glándulas paratiroides, su desvascularización o el llamado "síndrome de hambre ósea" son las causas implicadas^{2,7}. Esta potencial complicación, por su gravedad, ha hecho que, clásicamente, la estancia postoperatoria de los pacientes sometidos a tiroidectomía total se prolongara.

En los últimos años, y con el objeto de proporcionar a estos pacientes una asistencia segura a la vez que eficiente, se han desarrollado diversas pautas para la detección temprana y el tratamiento de la hipocalcemia posttiroidectomía. Las más extendidas consisten en determinaciones seriadas de calcio (total frente a iónico) durante las primeras 24-48 h del postoperatorio, de forma que la variación positiva o negativa entre ellas pueda predecir el desarrollo de una hipocalcemia⁸. Así, Husein et al¹ realizaron determinaciones a las 6 y 12 h y encontraron que una variación positiva de 0,02 mmol/l se correlacionaba con una probabilidad menor del 3% de desarrollar hipocalcemia. Otros autores⁵ afirman que una única determinación de calcio iónico a las 16 h es suficiente para valorar la aparición de hipoparatiroidismo en la mayoría de los pacientes. Para Szubin et al⁹ y De Pasquale et al¹⁰, los pacientes que no han necesitado reposición cálcica en las primeras 72 h no desarrollarán hipocalce-

mia. En nuestro caso, y sobre la base de estos estudios previos, cuando desarrollamos la vía clínica de la tiroidectomía para nuestro hospital establecimos un protocolo de determinación de calcio iónico a las 24 y 48 h de la intervención, de forma que si en esta última determinación el calcio se encontraba por encima de 4 mg/dl y el paciente cumplía el resto de criterios (tolerancia a la ingesta, débito de drenajes), podía ser dado de alta³.

Respecto a la reposición de calcio, algunos autores preconizan el tratamiento de sustitución con cifras de calcio total menores de 7,6 mg/dl o en presencia de síntomas de hipocalcemia¹, mientras que otros defienden la administración sistemática de calcio con o sin vitamina D en el postoperatorio de la tiroidectomía total, aduciendo que esta pauta permite el alta temprana del paciente y que no se produce inhibición de la hormona paratiroidea (PTH)². Nosotros no consideramos necesario tratar a todos los pacientes pues, según se refleja en nuestros resultados, el tratamiento selectivo aumentó del 25 al 42,85% el porcentaje de pacientes hipocalcémicos que alcanzaron cifras normales a las 48 h y redujo el porcentaje de tetania del 4,6 al 1,5%. Respecto al paciente que presentó tetania en el grupo II, debemos insistir en que se le aplicó el mismo protocolo de reposición de calcio oral que al resto de los pacientes en los que éste estaba indicado. Se constató que el paciente no tomó el preparado. Esta pauta nos ha permitido disminuir la estancia media de forma significativa.

En la actualidad, la asistencia a los pacientes hospitalizados y, en particular, a los pacientes sometidos a una intervención quirúrgica electiva, debe aunar los conceptos de seguridad, efectividad y eficiencia. Las vías clínicas basadas en la evidencia científica van invadiendo, de manera progresiva, la práctica médica inspiradas en este hecho. Nuestra vía clínica de la tiroidectomía pretende, entre otras cosas, dar respuesta a un problema frecuente y potencialmente grave, como es el hipoparatiroidismo posquirúrgico³. Nuestros resultados son alentadores y estamos consiguiendo disminuir la estancia media de nuestros pacientes al mismo tiempo que aumentamos su seguridad.

La determinación de los valores de calcio en el postoperatorio y su reposición selectiva es, como hemos comentado, el método más utilizado en la actualidad. Otros métodos, como la determinación de la PTH intraoperatoria posttiroidectomía para predecir la aparición de hipocalcemia o, incluso, para decidir un autotrasplante de glándula paratiroides desvitalizada o accidentalmente extirpada, ofrecen también resultados alentadores^{11,12}.

Bibliografía

1. Husein M, Hier MP, Al-Abdulahi K, Black M. Predicting calcium status post thyroidectomy with early calcium levels. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;127:289-93.
2. Bellantone R, Lombardi CP, Raffaelli M, Boscherini M, Alesina PF, De Crea C, et al. Is routine supplementation therapy (calcium and vitamin D) useful after total thyroidectomy? *Surgery* 2002;132:1109-13.
3. Soria V, Candel MF, Flores B, Carrasco M, Miguel J, Aguayo JL. Evaluación de la vía clínica de la hemitiroidectomía y tiroidectomía total en un hospital de segundo nivel. *Cir Esp* 2003;74:33-7.
4. Wilson RB, Erskine C, Crow PJ. Hypomagnesemia and hypocalcemia after thyroidectomy: prospective study. *World J Surg* 2000;24:722-6.
5. Bentrem DJ, Rademaker A, Angelos P. Evaluation of serum calcium levels in predicting hypoparathyroidism after total/near-total thyroidectomy or parathyroidectomy. *Am Surg* 2001;67:249-51.
6. Martos JM, Pérez M, Del Valle A, Naranjo JR, Pérez MI, Sousa JM, et al. Hipoparatiroidismo posquirúrgico. *Cir Esp* 1998;63:25-9.
7. Dembinski TC, Yatscoff RW, Blandford DE. Thyrotoxicosis and hungry bone syndrome. A cause of posttreatment hypocalcemia. *Clin Biochem* 1994;27:69-74.
8. Moore C, Lampe H, Agrawal S. Predictability of hypocalcemia using early postoperative serum calcium levels. *J Otolaryngol* 2001;10:266-70.
9. Szubin L, Kacher A, Kakani R, Komisar A, Blaugrund S. The management of post-thyroidectomy hypocalcemia. *Ear Nose Throat J* 1996;75:612-4 y 616.
10. De Pasquale L, Schubert L, Bastagli A. Post-thyroidectomy hypocalcemia and feasibility of short-stay thyroid surgery. *Chir Ital* 2000;52:549-54.
11. Richards ML, Bingener-Casey J, Pierce D, Strodel WE, Sirinek KR. Intraoperative parathyroid hormone assay: an accurate predictor of symptomatic hypocalcemia following thyroidectomy. *Arch Surg* 2003;138:632-6.
12. Lo CY, Luk JM, Tam SC. Applicability of intraoperative parathyroid hormone assay during thyroidectomy. *Ann Surg* 2002;236:564-9.



REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

Herrera-García, L., & Sánchez-Pérez, R. (2015). Derrame pleural: ruta diagnóstica inicial. *Med Int Méx*, 2015(31), 181–190.

Derrame pleural: ruta diagnóstica inicial

RESUMEN

El abordaje del derrame pleural debe ser siempre de manera sistemática y ordenada; existen más de 50 causas posibles; debemos tomar en cuenta la historia clínica y estudios de imagen. La integración de una ruta con las características del líquido pleural es una herramienta primordial de fácil acceso en el diagnóstico del derrame pleural con la finalidad de obtener un diagnóstico rápido y con ello tomar decisiones apropiadas para la realización de estudios de extensión junto con procedimientos apropiados que lleven al diagnóstico y al tratamiento óptimo.

Palabras clave: derrame pleural, ruta diagnóstica, líquido pleural.

José Carlos Herrera-García
Rubén Sánchez-Pérez

Departamento de CardioNeumología, Fundación
Madonna Di Guadalupe, Puebla, Puebla, México.

Pleural effusion: an initial diagnostic route

ABSTRACT

The approach of pleural effusion should always be systematic and orderly, there are over 50 possible causes. We should take in mind the background in the medical record and imaging studies. The integration of a route with the features of effusion fluid is an essential tool for easy access in the diagnosis of effusion in order to obtain a rapid diagnosis and thus make decisions appropriate to the extension studies with appropriate procedures lead us to a diagnosis and optimal treatment.

Key words: pleural effusion, diagnosed route, pleural fluid.

Recibido: 27 de octubre 2014

Aceptado: 14 de enero 2015

Correspondencia: Dr. José Carlos Herrera García
Fundación Madonna Di Guadalupe
Departamento de CardioNeumología
Av. Kepler 2143
72190 Puebla, Puebla, México
jchg10@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como

Herrera-García JC, Sánchez-Pérez R. Derrame pleural: ruta diagnóstica inicial. *Med Int Méx* 2015;31: 181-190.

ANTECEDENTES

La pleura es una membrana serosa que cubre el parénquima pulmonar, el mediastino, el diafragma y la caja torácica. Está dividida en pleura visceral y parietal que se unen en el ligamento pulmonar. Normalmente existe líquido entre la pleura visceral y parietal, que tiene la función de lubricante que permite el desplazamiento pasivo de ambas membranas durante los movimientos respiratorios. El espacio que se encuentra entre ellas se denomina espacio pleural.

En el espacio pleural existe aproximadamente 0.1 a 0.2 mL/kg de líquido pleural, que tiene las siguientes características: tiene < 500 células nucleadas/ μ L con un diferencial (61 a 77% macrófagos, 9 a 30% células mesoteliales, 7 a 11% linfocitos, 2% neutrófilos y 0 a 1% basófilos), con pH de 7.60 a 7.64 y bicarbonato (de 20 a 25% del plasmático) con gradiente de 8 meq/L (HCO_3 pleural- HCO_3 plasmático), sodio (3 a 5%), K y glucosa igual a la reportada en la sérica. PCO_2 pleural igual al sérico (Cuadro 1). La irrigación de la pleura está determinada por la membrana serosa dependiente como sigue: la pleura parietal recibe irrigación de los capilares sistémicos (arterias intercostales, arteria pericardiofrénica y subfrénica), así como su sistema venoso hacia la circulación intercostal y la vena cava, que están situadas cerca de la superficie mesotelial.

Cuadro 1. Composición del líquido pleural normal

Volumen	0.13 \pm 0.06 mL/kg
Células totales	1,000 a 5,000
Células mesoteliales	0 a 2%
Macrófagos	64 a 80%
Linfocitos	18 a 36%
Índice CD4/CD8	0.6:1
Proteínas	1 a 2 g/dL
Albumina	50 a 70%
Glucosa	Similar al plasma
DHL	Menos del 50% al plasma
pH	Similar al plasma

La pleura visceral recibe su irrigación de la circulación pulmonar por medio de las arterias bronquiales, su sistema venoso es determinado por la venas pulmonares, que están situadas lejos de la superficie mesotelial. Respecto del sistema linfático, la pleura visceral tiene abundantes vasos linfáticos, forma un plexo que corre por la superficie pulmonar hasta el hilio donde penetran a los vasos bronquiales hasta los septos interlobulares (el líquido formado de la pleura visceral nunca desemboca al espacio pleural). En cambio, los vasos linfáticos de la pleura parietal tienen comunicación con el espacio pleural por medio de estomas con diámetros que van de 2 a 6 μ m. Por último, la formación del líquido pleural es función de la pleura parietal (0.01 mL/kg o 15 mL/día con capacidad de 0.20 mL/kg o 300 mL/día). Los vasos linfáticos de la pleura parietal tienen múltiples ramas, algunas tienen ramas submesoteliales con linfáticos dilatados llamadas lagunas; estos estomas asociados con las lagunas son la vía principal de eliminación de partículas del espacio pleural. Por último, el líquido pleural que ingresa al espacio pleural proviene de: capilares pleurales, espacio intersticial, vasos y linfáticos intratorácicos y la cavidad peritoneal con diferentes mecanismos de formación. El movimiento del líquido pleural está determinado por las fuerzas de *starling* de intercambio transcápilar (presión hidrostática [PH]/oncótica [PO]), determinado por un gradiente que normalmente está presente. La presión hidrostática parietal normal es de 30 cmH_2O (junto a la presión pleural=30-(-5)=35 cmH_2O), favoreciendo el movimiento de líquido de los capilares parietales al espacio pleural. En oposición a la presión hidrostática se encuentra la presión oncótica (normal 34 cmH_2O), las variaciones están determinadas por escasa cantidad de proteínas (5 cmH_2O); por tanto, 34-5=29 es el nuevo gradiente (PH[35]-PO[29]=6 cmH_2O), favoreciendo el movimiento de líquido capilar de la pleura parietal hacia el espacio pleural (Figura 1). El ultrafiltrado de los capilares de la

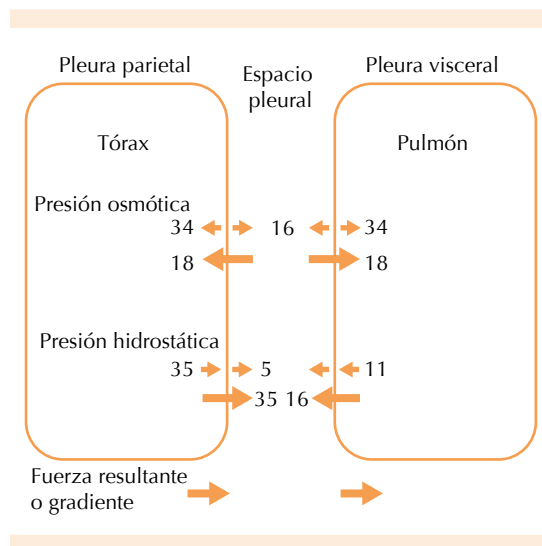


Figura 1.

pleura parietal incrementa la presión intersticial y promueve el movimiento de líquido en el espacio pleural entre las uniones de las células mesoteliales. El líquido pleural es reabsorbido desde el espacio pleural con movimientos de los estomas de la pleura parietal. El líquido pleural se mueve desde las lagunas linfáticas hacia los conductos linfáticos, hasta desembocar en los vasos linfáticos mediastinales.

El líquido pleural en el espacio pleural desarrollado por la alteración en la reabsorción del líquido se denomina derrame pleural, que es clínicamente relevante cuando excede su formación o su absorción; para ello existen diferentes mecanismos de formación, como se muestra en el Cuadro 2.

El derrame pleural es un problema médico con más de 50 posibles causas, que incluyen: enfermedad local a la pleura o daño sistémico pulmonar, disfunción orgánica y medicamentos (Cuadro 3). La fisiopatología de la acumulación de líquido varía de acuerdo con múltiples causas, así como sus diagnósticos diferenciales, por lo que se necesita un abordaje sistemático. La manera de establecer

el diagnóstico debe enfocarse en procedimientos menos invasivos que faciliten su tratamiento, teniendo en mente la posibilidad de otros métodos o maniobras y la necesidad de una nueva reintervención posible. Existen múltiples guías de abordaje del derrame pleural, en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias de la Ciudad de México (INER) se dicta una ruta diagnóstica según guías internacionales, como BTS y SEPAR.

Métodos de abordaje

Historia clínica. Los pacientes con derrame pleural deben estudiarse de manera sistemática; en primer lugar se debe hacer una historia clínica con especial insistencia en los antecedentes de exposición a asbesto, medicamentos y la existencia de otras enfermedades previas o actuales, como cardiopatías, tuberculosis, neoplasias o enfermedades de la colágena. La exploración física debe ser completa con base primordialmente en el síndrome pleuropulmonar definido (disminución de los ruidos respiratorios, abolición de ruidos respiratorios y matidez a la percusión). La integración de variables clínicas, antecedentes, exploración física, pruebas de laboratorio y de gabinete permite elaborar un diagnóstico pretoracocentesis y solicitar los estudios complementarios pertinentes.

Estudios de imagen. La radiografía de tórax es el estudio inicial que debe realizarse en casos de sospecha de derrame pleural porque permite visualizar derrame de 50 a 200 mL, puede ser de distribución libre o loculado, típico y atípico (subpulmonar, cisural o mediastínico) y de cantidad variable. En caso de duda diagnóstica se tienen las variantes como: decúbito lateral afectado o ultrasonido torácico (BTS 2010), en el que no exista causa y sea de mínima cantidad que no permita el adecuado abordaje del paciente con enfermedad pleural; actualmente la tomografía computada y la resonancia magnética no están indicadas para el diagnóstico de derrame pleural.

Cuadro 2. Mecanismos de fisiopatogenia en la formación del derrame pleural

Mecanismo	Efecto	Ejemplo
Incremento de la presión intracapilar	Incremento de líquido intersticial (incremento de 5 g)	Insuficiencia cardiaca congestiva Derrame paraneumónico Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda Trasplante pulmonar
Disminución de la presión pericapilar	Disminución o colapso pulmonar	Atelectasias
Disminución de la presión oncótica	Disminución de la absorción de líquido pleural	Hipoalbuminemia Edema pulmonar Hemotórax
Incremento de la permeabilidad capilar	Incremento del factor de crecimiento endotelial vascular	Neumonía
Disminución del drenaje linfático		Síndrome de la uñas amarillas
Comunicación pleuro-peritoneal	Interrupción del conducto torácico o sanguíneo	Hidrotórax
Rotura del conducto torácico		Quilotórax
Origen extravascular		Fístula duropleural
Elevación de la presión de la vena cava	Presión mayor a 15 mmHg	Obstrucción linfática
Disminución de la absorción	Obstrucción linfática (más de 0.08 mL/kg)	Neoplasia
Interrupción del sistema de acuaporinas	Eliminación de AQP-1 aumento de transporte de agua de una cavidad	Diálisis peritoneal

La primera técnica de abordaje que debe realizarse en los pacientes con derrame pleural clínico-radiológico confirmatorio es la toracocentesis, que está indicada cuando se cumplan las siguientes características: líquido pleural mayor de 10 mm en la radiografía de tórax en decúbito lateral o documentado en el ultrasonido torácico. En la actualidad la toracocentesis guiada por ultrasonido incrementa de manera significativa el aspirado pleural adecuado con mínimo riesgo de punción de algún órgano (evidencia B); este procedimiento se realiza actualmente en el Departamento de Urgencias del INER bajo supervisión del binomio radiólogo-neumólogo, lo que ha reducido los efectos adversos o la necesidad de procedimientos invasivos no necesarios para el paciente, aunado a la realización de tomografía computada como abordaje diagnóstico de la enfermedad de base (BTS-SEPAR 2010). Se usa particularmente en el

diagnóstico y cuantificación del líquido pleural y para distinguir el grado de engrosamiento pleural basado en el doppler; actualmente se usa como guía de abordaje de derrame pleural mínimo en pacientes críticamente enfermos con ventilación mecánica (el abordaje por ultrasonido tiene sus indicaciones precisas), que se realiza de manera sistemática en la Unidad de Cuidados Intensivos Respiratorios del Instituto.

Toracocentesis. Se realiza según las guías internacionales establecidas y mencionadas, con la aspiración de líquido pleural con una aguja fina de 21 G y obtención de 50 mL (en el INER se ha establecido la toma de 60 mL de líquido pleural que se envía a estudio citoquímico [proteínas, DHL, ADA, pH, glucosa], citológico [patología] y cultivo [microbiología para tinción de Gram]). Las guías internacionales recomiendan los estudios citados en el Cuadro 4 del líquido pleural

**Cuadro 3.** Principales causas de derrame pleural

Agentes físicos	Neoplasias	Fármacos
Tratamiento con yodo Quemadura eléctrica Radioterapia Iatrogénica	Mesoteliomas Carcinomas Síndromes mieloproliferativos Mieloma	Nitrofurantoína Bromocriptina Procarbicina Dantrolene Mitomicina Metronidazol Amiodarona Fenitoína Beta-bloqueadores Propiltiouracilo Ergotamina Bleomicina Minoxidil
Enfermedades inmunológicas	Descenso de la presión oncótica	Infradiafragmática y digestiva
Artritis reumatoide Lupus eritematoso sistémico Lupus inducido por medicamentos Enfermedad mixta del tejido conjuntivo Espondilitis anquilosante Linfadenopatía angioinmunoblástica Vasculitis de Churg-Strauss Sarcoidosis Aspergilosis broncopulmonar alérgica Rechazo postrasplante pulmonar	Hepatopatía crónica Síndrome nefrótico Hipoalbuminemia de otras causas	Rotura esofágica Escleroterapia de várices esofágicas Hernia diafragmática incarcerada Cirugía abdominal Peritonitis Enfermedad inflamatoria intestinal Enfermedad esplénica secundaria a rotura, infarto, angioma Absceso hepático, subfrénico o esplénico Obstrucción de las vías biliares Pancreatitis y pseudoquiste pancreático Síndrome de Meigs Posparto Trasplante hepático
Cardiovasculares	Infecciones	Otros
Insuficiencia cardíaca Tromboembolia pulmonar Pericarditis constrictiva Obstrucción de la vena cava superior Procedimiento de Montan Trombosis de la vena esplénica Rotura de aneurisma disecante Embolia grasa Cirugía de derivación coronaria Posinfarto-pospericardiotomía	Bacterianas: neumonía o infección sistémica Tuberculosis Parasitosis Micosis Virales respiratorias, hepatitis y cardiotropos	Asbestosis benigna Uremia Síndrome de la uñas amarillas Linfangioliomiomatosis Histiocitosis X Secuestro pulmonar Mixedema Derrame pleural fetal Amiloidosis

extraído. Para el abordaje inicial del paciente con derrame pleural es necesario que se analice el líquido pleural en las siguientes condiciones fisicoquímicas: la apariencia y la proporción de sustancias y celularidad presentes, que darán una dirección sumamente sugerente del origen del derrame por medio de la nemotecnia ACCCPG.

Apariencia. Es la característica física del líquido, porque ciertas enfermedades están determinadas por la turbidez y olor del líquido (Cuadro 5).

Celularidad. La ruta diagnóstica debe basarse en el predominio de células en el líquido en las siguientes circunstancias: de predominio linfo-

Cuadro 4. Cuantificación de líquido pleural según la Guía Internacional de Toma de Líquido Pleural

Examen	Determinación cuantitativa de líquido
DHL y proteínas	2 a 5 mL en tubo especial para biometría hemática
Cultivo	5 mL para aerobios y anaerobios
Citoquímico	El máximo líquido que se pueda enviar, en el INER son 60 mL
pH	0.5 a 1 mL en líquido no purulento sospechoso de infección en una jeringa heparinizada y se determina en gasómetro convencional
Glucosa	1 a 2 mL en un tubo determinado para bioquímica
BAAR y cultivo	0.5 mL
Triglicéridos y colesterol	Se incluye en determinación de DHL y proteínas
Amilasa	Se incluye de rutina en la determinación de DHL y proteínas
Hematócrito	1 a 2 mL en tubo EDTA para biometría hemática y en gasómetro convencional

INER: Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, México, DF.

Cuadro 5. Características macroscópicas de líquido pleural

Líquido pleural	Probable diagnóstico
Olor pútrido	Empiema anaerobio
Restos alimentarios	Rotura esofágica
Restos biliares	Colotórax (fístula biliar)
Lechoso	Quilotórax-pseudoquilotórax
Anchoas	Rotura de absceso amibiano

cito, neutrófilo y eosinófilo. Si el líquido pleural muestra predominio linfocítico (mayor de 50%) el diagnóstico más probable es tuberculosis o neoplasia.

Cuando la proporción de linfocitos es mayor de 80% se debe pensar en tuberculosis, linfoma, pleuritis crónica reumatoide, sarcoidosis y debido a derivación coronaria.

Cuando es de predominio neutrófilo el derrame pleural se asocia con procesos agudos, como

derrame paraneumónico, embolismo pulmonar, tuberculosis aguda y asbestosis pleural benigna. Si es de predominio eosinófilico, con más de 10% de células, la causa más común es aire o sangre en el espacio pleural, aunque puede encontrarse en asbestosis pleural, síndrome de Churg-Strauss, linfoma, infarto pulmonar y enfermedad por parásitos.

Las neoplasias pueden mostrar 37 a 60% de celularidad asociada con eosinófilos.

pH. La acidosis del líquido pleural es reflejo del incremento de ácido láctico y dióxido de carbono que se produce localmente por la actividad metabólica incrementada, lo que provoca la caída del transporte de H entre las membranas pleurales, así como el consumo de glucosa; en la actualidad tiene un lugar importante en la determinación de derrames infectados o no purulentos; la presencia de aire o anestésico puede alterar los resultados. En los derrames paraneumónicos un pH menor de 7.2 es indicativo de drenaje con sonda endopleural, entre los que se encuentran derrames malignos, infecciosos complicados, enfermedades de la colágena, principalmente artritis reumatoide, tuberculosis pleural y rotura esofágica. El pH bajo en los pacientes con derrame pleural maligno es dato directo de supervivencia; cuando es menor de 7.28, la supervivencia a tres meses es de 38.9 a 61.6%.

Glucosa. En ausencia de enfermedad pleural, la glucosa cruza libremente entre la membrana pleural y es equivalente a la sérica. Una glucosa baja en el líquido puede reportarse en derrames paraneumónicos complicados, empiemas, pleuritis reumatoide, asociados con tuberculosis, neoplasia y rotura esofágica. La causa más frecuente es el empiema y la artritis reumatoide.

Amilasa. Las concentraciones de amilasa en líquido con un radio amilasa pleural-sérica mayor



de 1 sugiere pancreatitis aguda, pseudoquiste pancreático, rotura de esófago, embarazo ectópico roto y malignidad pleural secundaria a adenocarcinoma.

Citología. El reporte de la celularidad por medio del estudio citológico es primordialmente importante en el diagnóstico de neoplasias pulmonares; incluso 60% de los casos se diagnóstica con este medio. Se reporta que la muestra mayor de 60 mL tiene mayor sensibilidad para el diagnóstico. En el INER se envían 60 mL de manera sistemática desde hace algunos años. Hasta el momento no se cuenta con un panel de marcadores tumorales que determinen la causa de la neoplasia; sin embargo, la mesotelina tiene sensibilidad de 48 a 84% y especificidad de 70 a 100% en el seguimiento de mesotelioma maligno.

Cultivo. Es determinante en el origen del germen en el derrame simple, complicado o empiema. De acuerdo con ello se determina el tratamiento antibiótico dirigido por medio de la tinción de Gram y cultivos para aerobios, anaerobios, BAAR y hongos. Hasta el momento se han determinado varias clasificaciones documentadas por Light/Sahn y recientemente de la AACP en categorías A a D.

Respecto de la fisicoquímica del líquido, en 2002 Light determinó proporciones de proteínas y DHL para diferenciar los principales tipos de derrame pleural a estudiar en los pacientes: exudado y trasudado. En la actualidad son criterios bastante contundentes con los que se hace la orientación causal con sólo un criterio positivo (Cuadro 6). Al tomar como prioridad a las proteínas sobre la DHL, la albúmina y el colesterol, se puede determinar el diagnóstico con otras sustancias. Posterior a la determinación del origen del líquido pleural, debemos dividir las causas posibles de acuerdo con lo encontrado en el líquido (Cuadro 7).

Cuadro 6. Sensibilidad y especificidad para exudado y trasudado determinado por Light

Examen	Sensibilidad para exudado	Especificidad para exudado
Criterios de Light (uno o más de los tres que siguen)	98	83
Proporción (P): proteínas de líquido pleural-proteínas séricas mayor de 0.5	86	84
P: DHL (deshidrogenasa láctica) líquido pleural-DHL sérica	90	82
P: DHL tres veces el límite superior de la DHL sérica	82	89
Otros		
Colesterol en líquido pleural mayor de 60 mg/dL	54	92
Colesterol en líquido pleural mayor de 43 mg/dL	75	80
P: colesterol en líquido pleural-colesterol sérico mayor de 0.3	89	81
Albúmina sérica-albúmina pleural menor de 1.2 g/dL	87	92

Cuadro 7. Principales causas de derrame pleural

Exudado	Trasudado
Causas comunes	
Malignidad	Insuficiencia cardiaca
Derrame paraneumónico	izquierda
Tuberculosis	Cirrosis hepática
Causas menos comunes	
Tromboembolia pulmonar	Hipoalbuminemia
Artritis reumatoide	Diálisis peritoneal
Asbestosis benigna	Hipotiroidismo
Pancreatitis	Síndrome nefrótico
Posinfarto	Estenosis mitral
Posderivación coronaria	
Causas raras	
Síndrome de uñas amarillas	Pericarditis constrictiva
Linfangioleiomiomatosis	Urinotórax
Drogas	Síndrome de Meigs
Infecciones por hongos	

Casos especiales

Existen causas de derrame pleural de origen raro, pero es importante mencionarlas, como las asociadas con:

Artritis reumatoide: tienen un exudado de predominio linfocítico, con glucosa baja y pH menor de 7.3, así como FR mayor de 1:320 y el pseudoquilotórax es la causa de enfermedad crónica.

Lupus eritematoso sistémico: se observa en 5 a 10%, Porcel determinó que la presencia de ANA tiene sensibilidad de 100% y especificidad de 94%.

Asociado con embolismo pulmonar: se observa en 23 a 48% con exudado.

Quilotórax y pseudoquilotórax: asociado primordialmente con traumatismo torácico por rotura del conducto torácico, incluye otras causas como linfoma, tuberculosis y malformaciones linfáticas; los criterios se describen en el Cuadro 8 y otras causas en el Cuadro 9.

Hemotórax: existencia de sangre en la cavidad pleural, se considera con hematócrito en líquido pleural mayor de 50% del sérico. Entre las causas están la traumática y la iatrogénica, posteriormente las posquirúrgicas tras la colocación de

Cuadro 8. Valores de lípidos en líquido pleural para diagnosticar quilotórax-pseudoquilotórax

Examen	Pseudoquilotórax	Quilotórax
Triglicéridos		> 110 mg/dL
Colesterol	> 200 mg/dL	Bajo
Cristales de colesterol	Presentes	Ausentes
Quilomicrones	Ausentes	Presentes

Cuadro 9. Otras causas de derrame pleural de causa menos común

Condición	Cuadro clínico	Características de líquido
Posderivación coronaria temprana	Dentro de los 30 días de procedimiento	Exudado, hematócrito mayor de 5%, eosinofílico
Posderivación coronaria tardía	30 días después del procedimiento	Exudado, amarillento, linfocítico
Urinotórax	Uropatía obstructiva, acumulación en el retroperitoneo	P: creatinina pleural > creatinina sérica, trasudado y pH bajo
Síndrome de ovario hiperestimulado	Reacción a la HCG, de predominio derecho, ascitis, insuficiencia hepática, tromboembolia y síndrome de insuficiencia respiratoria aguda	Exudado sin predominio de celularidad
Linfoma	Linfadenopatía mediastinal	Exudado, de predominio linfocítico, citología positiva en 40%, quilotórax en 15%

catéteres vasculares o punciones transpleurales diagnósticas o terapéuticas. Se divide en traumático y no traumático de manera general.

CONCLUSIONES

El abordaje diagnóstico rápido de los derrames pleurales se basa primordialmente en el estudio del líquido; hasta el momento se cuenta con varios algoritmos de diagnóstico, los más representativos son los redactados por Light y la BTS (Figura 2).

El seguimiento en el abordaje diagnóstico del derrame pleural está determinado tras el análisis

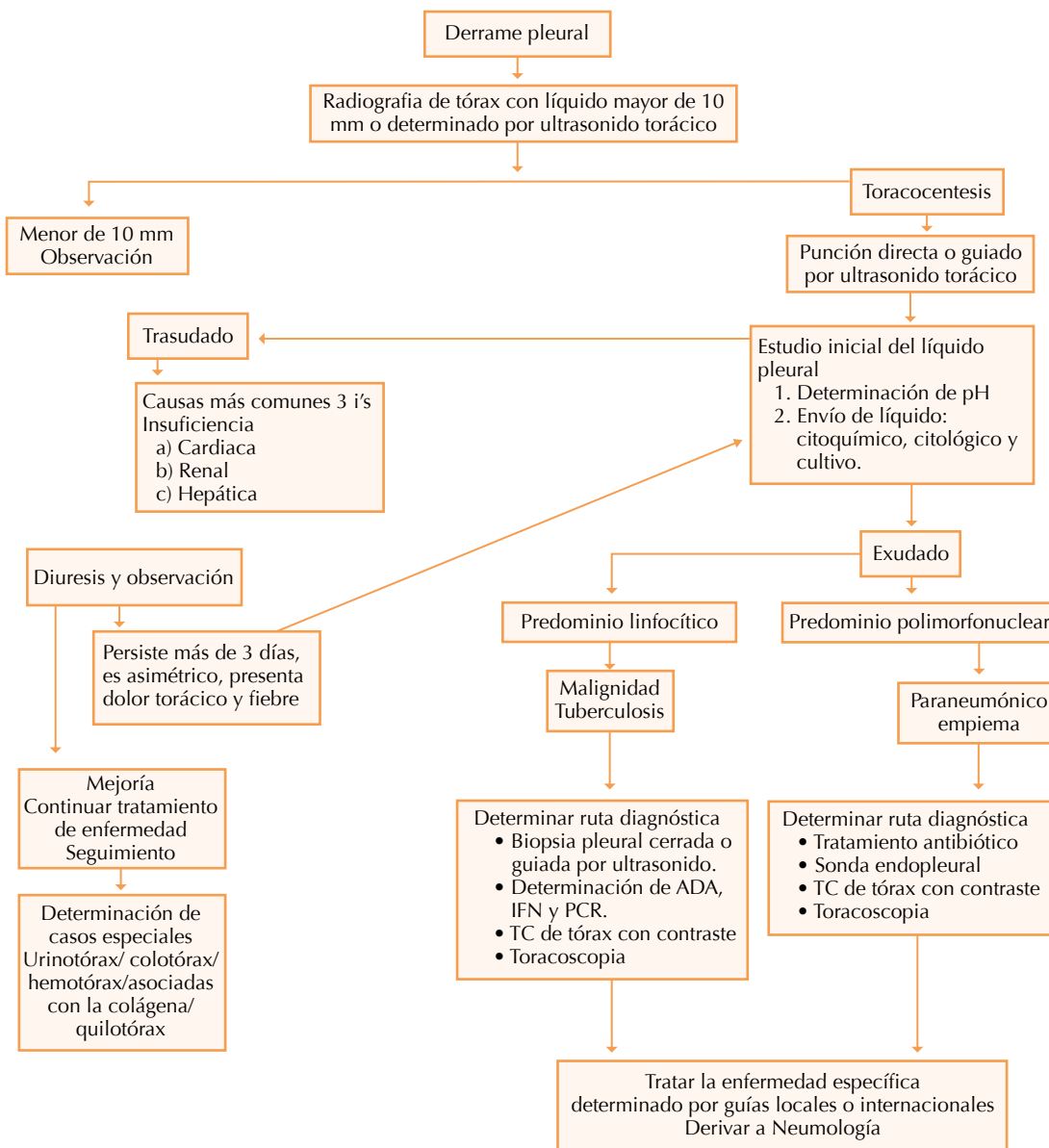


Figura 2. Algoritmo inicial del derrame pleural.

del líquido y, de acuerdo con el resultado, se dicta la ruta para llegar al diagnóstico e inicio

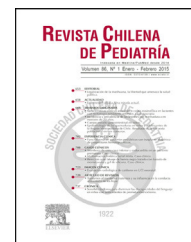
del tratamiento adecuado para cada caso individualizado (Cuadro 10).

Cuadro 10. Ruta diagnóstica en el exudado

Características del líquido	Celularidad	Probable diagnóstico	Estudio de imagen de extensión	Estudio invasivo más pertinente
Exudado	Linfocítico	Neoplasia Tuberculosis	1. Tomografía computada (TC) de tórax con contraste 2. Resonancia magnética 3. Tomografía por emisión de positrones 4. Tomografía computada por emisión de un solo fotón	1. Biopsia pleural a ciegas y guiada por tomografía computada 2. Broncoscopia 3. Toracoscopia
	Polimorfonuclear	Derrame paraneumónico empiema	1. Tomografía computada de tórax con contraste	1. Sonda endopleural 2. Toracoscopia 3. Lavado y decorticación

BIBLIOGRAFÍA

1. Light R. Pleural effusion. N Engl J Med 2002;346:1971-1977.
2. Normativa SEPAR. Diagnóstico y Tratamiento del Derrame pleural. Arch Bronconeumol 2006;42:349-372.
3. Hooper, et al. British Thoracic Society Pleural disease: Thorax 2010;65:4-17.
4. Sahn SA, Heffner JE. Pleural fluid analysis. In: Light RW, Lee YCG. Textbook of pleural diseases. 2nd ed. London, 2008-2009.
5. Porcel JM. Analysis of pleural effusion. Respirology 2007;12:234-239.



REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

Bolte, L., & Cano, F. (2015). Adecuación en diálisis peritoneal pediátrica. Del test de equilibrio peritoneal a las aquaporinas. *Revista Chilena de Pediatría*, 86(6), 386–392.

Adecuación en diálisis peritoneal pediátrica. Del test de equilibrio peritoneal a las aquaporinas

Lillian Bolte^{a,*} y Francisco Cano^b

^a Programa de Especialista en Nefrología Pediátrica, Escuela de Postgrado, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna, Santiago, Chile

^b Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna, Santiago, Chile

Recibido el 12 de julio de 2015; aceptado el 30 de agosto de 2015

Disponible en Internet el 9 de octubre de 2015

PALABRAS CLAVE

Diálisis peritoneal;
Short PET;
Mini PET;
Test de equilibrio peritoneal;
APEX

KEYWORDS

Peritoneal dialysis;
Peritoneal equilibration test;
Short PET;
Mini PET;
APEX

Resumen La evaluación de las características de transporte de solutos y agua del peritoneo es esencial para adecuar la prescripción dialítica en pacientes portadores de enfermedad renal crónica. Existen una serie de modelos para realizar esta evaluación. El test de equilibrio peritoneal (PET) evalúa la capacidad de transporte del peritoneo clasificando a los pacientes en 4 categorías de transportador: alto, promedio alto, promedio bajo y bajo. El *short PET* realiza la misma evaluación en solo 2 h, y ha sido validado en pacientes pediátricos. Por otro lado, el *MiniPET* otorga información adicional al evaluar la capacidad de transporte de agua libre por los poros ultrapequeños, y el *Accelerated Peritoneal Examination Time (APEX)* evalúa el punto de intersección de las curvas de equilibrio de urea y glucosa, y ha sido propuesto como el tiempo de permanencia óptimo para lograr una UF adecuada. Se analiza la información actual sobre estos métodos diagnósticos, en particular los últimos aportes de la literatura respecto al transporte de agua libre vía aquaporinas, que podrían representar una herramienta importante para optimizar el transporte de agua y solutos en pacientes en diálisis peritoneal crónica, en particular respecto al pronóstico cardiovascular.

© 2015 Sociedad Chilena de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Peritoneal dialysis adequacy in pediatrics. From the peritoneal equilibration test to the aquaporins

Abstract An evaluation of the characteristics of peritoneal solute and water transport is essential to assess the suitability of prescribing dialysis in patients suffering from chronic renal disease. There are currently a series of models to perform this evaluation. The peritoneal equilibration test (PET) evaluates the peritoneal transport capacity, classifying the patients into

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lbolte3@gmail.com (L. Bolte).

four transport categories: high, high-average, low-average, and low. The short PET enables the same evaluation to be made in only 2 hours, and has been validated in paediatric patients. On the other hand, the MiniPET provides additional information by evaluating the free water transport capacity by the ultra-small pores, and the Accelerated Peritoneal Examination Time (APEX) evaluates the time when the glucose and urea equilibration curves cross, and has been proposed as the optimum dwell time to achieve adequate ultrafiltration. An analysis is presented on the current information on these diagnostic methods as regards free water transport via aquaporins, which could be an important tool in optimising solute and water transport in patients on chronic peritoneal dialysis, particularly as regards the cardiovascular prognosis.

© 2015 Sociedad Chilena de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La diálisis peritoneal se considera la terapia dialítica de elección en pacientes pediátricos que se encuentran en la etapa terminal de su enfermedad renal crónica^{1,2}. Según el reporte anual *North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies* (NAPRTCS) del año 2011, de 7.039 pacientes pediátricos reportados en diálisis, 4.430 se encontraban en diálisis peritoneal³. De ellos, el 67,8% se encontraba en diálisis automatizada al inicio, y el 70% a los 36 meses del ingreso a diálisis peritoneal. En Chile, la población pediátrica en diálisis peritoneal se estima en alrededor de 90 pacientes.

Existen distintas modalidades de esta terapia, siendo las más utilizadas la diálisis peritoneal continua ambulatoria, que se lleva a cabo en forma manual y en la que se realizan intercambios cada 6 h, y la diálisis peritoneal automatizada, que utiliza una máquina cicladora. Esta última a su vez se puede dividir en diálisis nocturna intermitente, en la que se realizan ciclos cortos durante la noche, permaneciendo durante el día con la cavidad peritoneal seca, y diálisis peritoneal ciclada continua, en la que luego de los intercambios nocturnos se realizan intercambios diurnos de mayor duración. Esto permite ajustar la prescripción de diálisis a las necesidades individuales de cada paciente, para lograr las mejores tasas de transporte de solutos y de remoción de líquido^{4,5}.

La elección de la modalidad de diálisis se basa en las características anatómicas y funcionales de la membrana peritoneal. El transporte peritoneal debe caracterizarse en cada caso en términos de depuración y ultrafiltración (UF) para seleccionar el régimen de diálisis a aplicar, dado que la capacidad de transporte del peritoneo es un fenómeno de alta complejidad, con una gran variabilidad inter e intraindividual, que se ha tratado de explicar por medio de distintos modelos matemáticos, entre los cuales el más aceptado es el modelo de los 3 poros⁶. Este modelo fue descrito por Rippe en 1991^{7,8}, quien postuló que la principal barrera al transporte peritoneal es el endotelio capilar, que contiene 3 tipos distintos de poros (fig. 1): los poros pequeños (*small pores* [SP]) tienen un radio de 40-50 Å y corresponden a la unión entre células endoteliales. Ocupan el 99,7% del área total disponible para la difusión de solutos pequeños y son responsables del 90% del coeficiente de

UF peritoneal total. Los poros grandes (*large pores* [LP]), con radio de 250 Å, corresponden al espacio interendotelial venular y son responsables del 8% del coeficiente de UF peritoneal total, a pesar de corresponder solo al 0,01% del número total de poros. Los LP participan en el transporte de macromoléculas por convección casi sin restricción, incluyendo albúmina. Finalmente existen los poros ultrapequeños (*ultrasmall pores* [USP]), que corresponden a canales específicos de transporte de agua, recientemente identificados como aquaporina 1 (AQP1). Los USP aportan solo el 2% del coeficiente de UF peritoneal total⁹, pero dan cuenta de aproximadamente el 40% de la UF debida a ósmosis generada por glucosa en las primeras horas de permanencia. La importancia de los USP ha sido evaluada en estudios experimentales en roedores, demostrándose en ratones *knock-out* para AQP1 que hasta la mitad de la UF total ocurre a través de estos canales¹⁰. Igualmente es importante considerar que durante la diálisis peritoneal también se produce reabsorción de líquido a través de los vasos linfáticos y tejido intersticial, de modo que la UF neta resulta de la diferencia

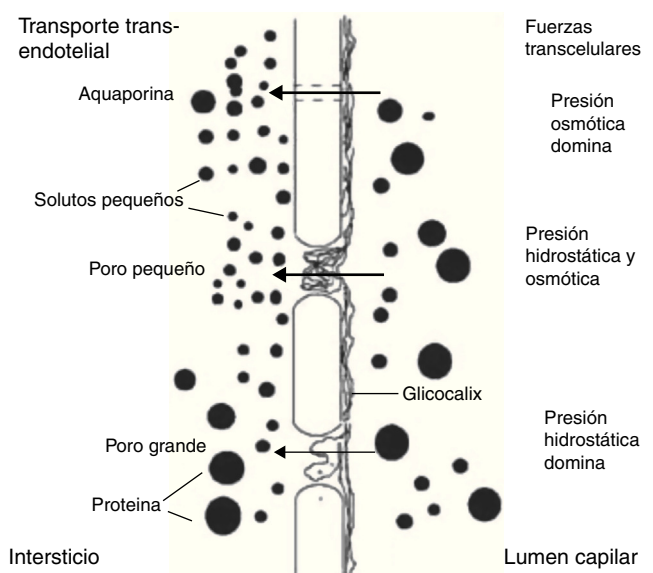


Figura 1 Modelo de los 3 poros de la membrana peritoneal. Reproducido con autorización de B. Rippe⁷.

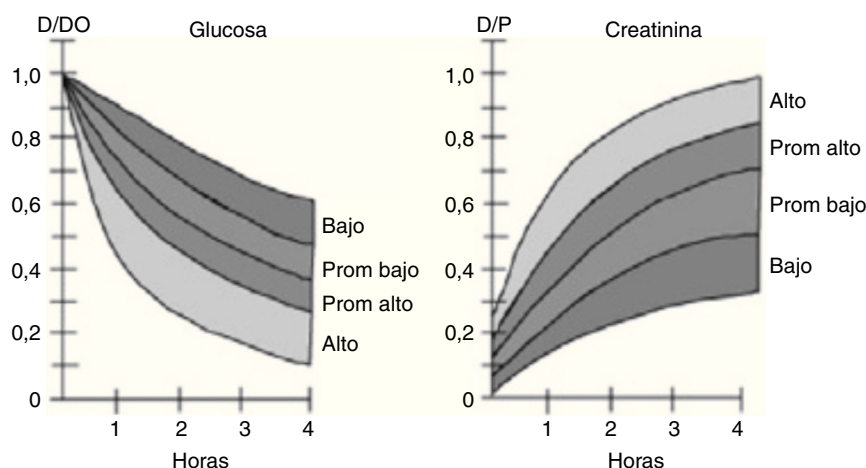


Figura 2 Representación esquemática del transporte peritoneal. Se grafican los 4 tipos de transportadores: categoría alto transportador, promedio alto, promedio bajo y bajo transportador.

entre 2 procesos opuestos: UF y reabsorción. Estos 2 procesos simultáneos dependen a su vez del área de intercambio efectiva, de la permeabilidad del peritoneo y de la función de las AQP¹¹.

Evaluación del transporte peritoneal

Para evaluar la capacidad de transporte del peritoneo se han desarrollado distintas pruebas de uso clínico.

Coefficiente de área de transferencia de masa

Uno de los test originales consistió en el cálculo del coeficiente de área de transferencia de masa (MTAC). Este coeficiente, basado en modelos cinéticos de transporte de solutos, corresponde al valor inverso de la resistencia a la difusión peritoneal y representa el aclaramiento que podría realizar el peritoneo en ausencia de UF y de acumulación de solutos en el líquido de diálisis. Sin embargo, este test fue escasamente utilizado en la práctica clínica, probablemente debido a que requería cálculos muy complejos¹².

Test de equilibrio peritoneal

En 1987 Twardowski desarrolló una prueba para evaluar la capacidad de transporte del peritoneo, más fácil de realizar y más aplicable que el MTAC, denominada test de equilibrio peritoneal (PET)¹².

El PET realiza una evaluación semicuantitativa de la capacidad de transporte peritoneal, considerando tanto el transporte de solutos como la capacidad de UF, y se basa en la velocidad con que se equilibran las concentraciones de un soluto determinado entre el plasma y la solución de diálisis. De esta forma, la relación entre la concentración de un soluto entre dializado y plasma (D/P), que se mide a las 0, 2 y 4 h, indica la velocidad con que se transporta el soluto, permitiendo clasificar a los pacientes en 4 categorías: transportador alto, promedio alto, promedio bajo y bajo¹². Estas categorías se definen calculando una desviación estándar por sobre y bajo el valor promedio de la población estudiada,

y pueden ser evaluadas en cada centro o región para estandarizar los valores a nivel de la población local. Un valor D/P para creatinina por sobre el promedio, en especial si es cercano a 1, indica que el transporte del soluto entre dializado y plasma es alto, y que por lo tanto la permeabilidad de la membrana peritoneal es elevada. Lo opuesto ocurre en caso de obtener un valor de D/P bajo, resultado que permite catalogar al paciente de medio-bajo o bajo transportador. En algunas publicaciones el término «alto» y «bajo» ha sido reemplazado por transportador «rápido» o «lento», respectivamente (fig. 2). En el caso de la glucosa, se establece la relación entre la glucosa a los tiempos hora 0, 2 y 4 versus el tiempo 0 (D_t/D_0), siendo lo característico que a mayor tiempo el valor de la relación sea más bajo, dado que su concentración en el líquido peritoneal disminuye por efecto de degradación, absorción y principalmente por dilución del azúcar por efecto del agua arrastrada por el gradiente osmótico. Así, mientras menor es la relación D_t/D_0 a la hora 4 del test, mayor es la capacidad de transporte del peritoneo, y viceversa (fig. 2). En el anexo 1 se detalla el método para realizar el test.

El resultado del PET debe reflejarse en la prescripción de diálisis del paciente, en especial en la duración de los intercambios. Un transportador rápido, que alcanza tempranamente el punto máximo de equilibrio, debe ser dializado con ciclos cortos, de 1-2 h de duración (diálisis nocturna intermitente); en forma inversa, un paciente que presenta un peritoneo de transporte lento requiere ciclos de larga duración para permitirle alcanzar el *peak* de UF y depuración (diálisis peritoneal continua ambulatoria). La incorrecta elección de la modalidad de diálisis resultará inevitablemente en una sobrecarga de agua y sodio, con las consecuencias previsibles de hipertensión y compromiso cardiovascular¹³.

Test de equilibrio peritoneal acortado

Con el fin de simplificar el procedimiento del PET original, Twardowski propuso primero realizar un PET rápido (*fast* PET), que solo requiere la toma de una muestra de sangre y de líquido de diálisis a las 4 h de permanencia¹⁴, y que luego

Tabla 1 Clasificación de transportadores de acuerdo al resultado de *short* PET en pacientes pediátricos

Categoría	D/P creatinina 2 hrs	D ₂ /D ₀ glucosa 2 hrs
Alto	> 0,5	< 0,61
Promedio alto	0,39-0,5	0,61-0,72
Promedio bajo	0,26-0,38	0,73-0,83
Bajo	< 0,26	> 0,83

Fuente: adaptado de Cano et al.¹⁶.

se modificó a un PET acortado o *short* PET, en el que se evalúa el D/P de creatinina y el D_x/D₀ de glucosa a las 2 h. En pediatría este test fue validado por Warady en un estudio retrospectivo en 20 niños, concluyendo que las categorías en la que se clasifica al paciente a las 2 h son las mismas que las obtenidas a las 4 h¹⁵. En nuestra experiencia este test se validó en forma prospectiva en un estudio multicéntrico en 74 pacientes¹⁶, observando un 16,1% de pacientes en categoría alto transportador, 32,2% promedio alto, 35,6% promedio bajo y 16,1% transportador bajo. Los valores de corte para la clasificación de los pacientes en las distintas categorías de transportador según el resultado del D/P de creatinina y D₂/D₀ de glucosa a las 2 horas se encuentran en la [tabla 1](#). El método para realizar el *short* PET se describe en el [anexo 1](#).

Transporte peritoneal y mortalidad cardiovascular

Las complicaciones cardiovasculares son la principal causa de morbimortalidad de los pacientes en diálisis peritoneal¹⁷. Datos del *US Renal Data System* (USRDS) han confirmado que la mortalidad de pacientes pediátricos en diálisis es mayor que en la población pediátrica general, con una tasa de 35,6 por 1.000 pacientes/año, en comparación con la cifra de 0,31/1.000 habitantes, siendo la tasa de mortalidad por todas las causas similar en pacientes en diálisis peritoneal y hemodiálisis. Lo que resulta más grave es que la tasa de mortalidad de pacientes de 0-19 años en diálisis peritoneal no ha variado significativamente en los últimos 30 años, como se comprueba al comparar el valor observado en los años ochenta, de 83 por 1.000 pacientes/año, con la cifra reportada para el período 2000-2008, que corresponde a 80 por 1.000 pacientes/año. Parekh et al., al analizar los datos del USRDS para menores de 30 años, observaron que el 23% de las muertes se debían a causa cardíaca. Datos de diversos registros internacionales han corroborado estas cifras a nivel global^{18,19}.

Uno de los factores críticos asociados a la mortalidad cardiovascular es la pérdida progresiva de la capacidad de transporte peritoneal, con la consiguiente sobrecarga de agua y solutos. La prescripción de la diálisis en base a las pruebas previamente descritas no ha logrado modificar esta tendencia, a pesar de efectuar los ajustes en forma individual en cada paciente. Esto sugiere que existe un aspecto de la adecuación que ha sido insuficientemente evaluado hasta el momento.

Los resultados del PET clásico evalúan el transporte de solutos y agua dependientes básicamente del mecanismo de convección y difusión, lo cual no permite analizar

separadamente el transporte de agua libre a nivel de los USP, transporte que es representado por la caída de la concentración de sodio en una primera hora por efecto del arrastre de agua frente a una solución hipertónica de glucosa al 3,86%, conocido como *sieving* de sodio^{20,21}.

Para evaluar la capacidad de transporte de agua libre de la membrana peritoneal vía aquaporinas, La Milia et al.²² propusieron en 2005 el uso de un test modificado denominado *MiniPET*. Este test considera que durante la primera hora de permanencia de una solución hipertónica intraperitoneal (glucosa 3,86%) el transporte de agua libre es máximo, ya que la concentración de glucosa se encuentra en su mayor nivel, y el transporte de sodio por difusión es muy bajo debido a que existe un bajo gradiente entre plasma y dializado. En esas condiciones, el 40% del transporte de agua ocurre a través de los poros ultrapequeños (USP). El transporte de agua libre promedio obtenido por estos autores fue 215 ± 86 ml, representando el 46% de la UF total, y se correlacionó bien con la UF total obtenida con el PET de 4 h con solución hipertónica. En esta prueba uno de los parámetros básicos es la dilución del sodio en el dializado (DipNa) durante la hora del estudio, por arrastre de agua libre desde el plasma por la glucosa del dializado. Los autores reportaron una correlación lineal entre el transporte de agua libre y el DipNa en el dializado, calculado como la diferencia en la concentración de sodio del dializado al final del test, versus el sodio al inicio del test, correlación igualmente validada con el DipD/PNa, que expresa la diferencia entre la relación dializado/plasma de sodio entre el fin y comienzo del test.

En nuestro grupo se evaluó el transporte de agua libre aplicando el *MiniPET* a un grupo de pacientes pediátricos y relacionándolo con su estado cardiovascular²³. Los resultados de UF diaria y transporte de agua libre fueron normalizados a la superficie corporal de los pacientes. Se observó que 10/16 pacientes tenían hipertrofia de ventrículo izquierdo (índice de masa ventricular izquierda [IMVI] > 38 g/m²), y de ellos, 5 tenían hipertrofia cardíaca severa (IMVI > 51 g/m²). Los pacientes no tenían hipertensión ni evidencias de sobrecarga de volumen, como edema o cambio en el peso. En este grupo, el transporte de agua libre normalizado fue 133,9 ± 85,7 ml/m² de superficie corporal, representando el 14,5% de la UF diaria, un valor menor al obtenido por La Milia et al.

Al evaluar la relación entre el *MiniPET* y el estado cardiovascular, se observó una correlación lineal negativa entre el transporte de agua libre normalizado y el IMVI (Pearson coef, $r = 0,58$, $p = 0,02$), con valores de IMVI más altos en los pacientes con menor transporte de agua libre. Destaca que no se observó una correlación significativa entre UF total y UF diaria con IMVI, como tampoco se observó una correlación entre el D/P de creatinina y el D_x/D₀ de glucosa con la UF normalizada, con el transporte de agua libre normalizado, ni con el IMVI.

En cuanto a su ejecución en la práctica clínica, el *MiniPET* requiere la misma preparación que se efectúa la noche previa al *short* PET ([anexo 1](#)). El día del examen se infunden 1.100 ml/m² de Dianeal al 3,86% durante 10 min con conexión tipo Y (Ultrabag). Se debe obtener una muestra de sangre al minuto 0 para medición de natremia. Al finalizar la infusión (minuto 1) se obtiene una primera muestra de 20 ml de solución de diálisis de la bolsa para medición de sodio. A

Tabla 2 Fórmulas para analizar el MiniPET

1. Caída (Dip) absoluto de Na en el dializado	Dip Na D (mEq/l) = Na en dializado en minuto 60 (mEq/l) – Na en dializado en minuto 0
2. Dip de la relación D/P de Na	Dip D/P Na = D/P Na al minuto 60 – D/P Na al minuto 0
3. Remoción de Na en la primera hora del test	Remoción de Na (Na R) = [Volumen dializado drenado (L) × Na en dializado en minuto 60 (mEq/l)] – [Volumen del dializado infundido (l) × Na en dializado en minuto 0 (mEq/l)]
4. UF por convección a través de poros pequeños (UFSP)	UFSP (ml) = [Na R (mEq) × 1.000]/Na plasmático]
5. Transporte de agua libre (FWT)	FWT = UF total (ml) – UFSP (ml)
6. Transporte de agua libre normalizado a superficie corporal (FWTn)	FWT/superficie corporal [superficie corporal (m ²) = √ talla (cm) × peso (kg) / 3.600]

los 60 min de permanencia se obtiene una segunda muestra del dializado para medición de sodio, y se drena el dializado por gravedad al menos por 20 min. Se debe registrar el volumen del dializado infundido y drenado, pesando las bolsas y restando el peso de la bolsa vacía, para cuantificar la UF. Los cálculos necesarios para el análisis de este test se encuentran en la [tabla 2](#).

En adultos en diálisis peritoneal, la importancia de la remoción de agua y de sodio como predictor de mortalidad fue demostrada por Ateş et al.¹⁷, quienes evaluaron 125 pacientes en esta terapia, a los que siguieron por 3 años. De ellos, el 20% fallecieron durante el seguimiento, siendo la causa cardiovascular en el 50% de los casos. Los pacientes fueron clasificados en 4 grupos de acuerdo a su remoción de sodio (grupo I: remoción de sodio < percentil 25, hasta grupo IV: remoción de sodio mayor al percentil 75), y se observó que la sobrevida era mayor en el grupo con mayor remoción de sodio (grupo IV, sobrevida de 96% vs 59% del grupo I), lo que se repitió al compararlo con los grupos II y III. La misma diferencia se encontró al evaluar la variable remoción de volumen.

El concepto de APEX o de diálisis peritoneal adaptada

Otros investigadores han desarrollado nuevos conceptos para optimizar la diálisis peritoneal. Schmitt et al.²⁴ propusieron el uso del *Accelerated Peritoneal Examination Time* (APEX) para obtener el tiempo de permanencia óptimo en términos de capacidad de UF. El APEX se obtiene en el punto en que se intersectan las curvas de equilibrio de urea y glucosa obtenidas en un PET clásico ([fig. 3](#)).

Debe considerarse que el volumen infundido influye en la capacidad de UF y de depuración debido a su impacto en el área peritoneal que se recluta para el intercambio. Así, un volumen de infusión pequeño, característicamente < 800 ml/m², favorece la UF ya que genera una menor presión intraperitoneal, como asimismo permite una mayor tasa de equilibrio plasma-peritoneo, caracterizando erróneamente al paciente en categorías de alto transportador²⁵. Schmitt et al.²⁴ proponen el uso de intercambios secuenciales con permanencias cortas y largas, y volúmenes de infusión pequeños y grandes. Los intercambios cortos con poco volumen, que generan una menor presión intraperitoneal, maximizarían la UF y deberían basarse en los resultados del APEX. Para la remoción de solutos deberían

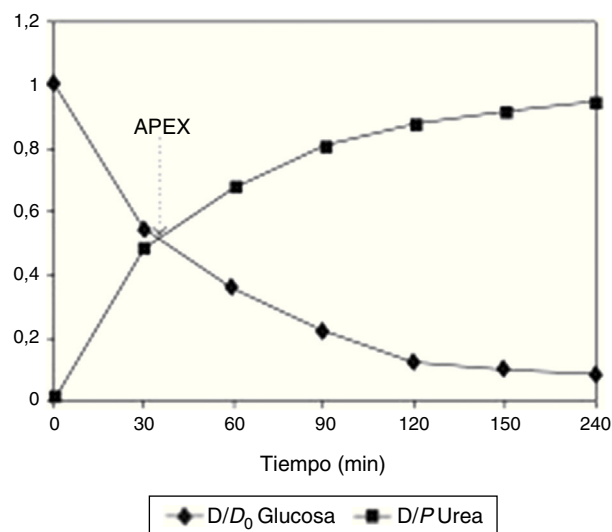


Figura 3 Ilustración del APEX. El tiempo APEX es el punto en que se intersectan las curvas de aparición de urea y de desaparición de glucosa en el dializado, e indica el tiempo óptimo de permanencia. Reproducido con autorización de M. Fischbach (publicado en *Peritoneal Dialysis International*²⁷).

utilizarse infusiones de mayor volumen, con la precaución de no exceder una presión intraperitoneal de 18 cmH₂O, y con la consideración de que los niños con una presión intraperitoneal mayor de 13 cmH₂O necesitan un seguimiento estricto²⁶.

Esta estrategia de diálisis personalizada mejoraría la eficiencia, tanto en términos de depuración como de remoción de agua y sodio, y ayudaría a lograr un mejor control de la presión arterial en niños y en adultos²⁴.

Conclusiones

Cuando se sospecha falla de la UF, la prescripción de la diálisis peritoneal se ajusta de acuerdo a los resultados del PET. Este test, sin embargo, no permite diferenciar si la falla del transporte ocurre a nivel de los mecanismos de convección, de difusión o del transporte de agua libre. Para realizar esta diferenciación es necesario efectuar el MiniPET, test que evalúa el transporte de agua libre a través de los poros ultrapequeños y que complementa la información obtenida con el PET clásico o con el *short* PET.

La evaluación de las características del transporte peritoneal es de gran importancia para adecuar la prescripción de diálisis en forma individualizada. Sin embargo, a pesar del uso rutinario de los conceptos de adecuación descritos previamente, no se ha observado un cambio en la morbilidad cardiovascular de estos pacientes. Esto sugiere que, habiendo corregido los factores clásicos de riesgo cardiovascular, persisten aspectos hasta ahora insuficientemente evaluados del transporte peritoneal y que pudieran estar relacionados a una sobrecarga de volumen y deterioro cardiovascular. Uno de estos factores parece corresponder al transporte de agua libre a través de los poros ultrapequeños. Por lo tanto, la realización de estos 2 tests permitiría

evaluar tanto las características del transporte clásico como el transporte de agua libre.

Es necesario realizar a futuro un mayor número de estudios que evalúen la capacidad de transporte de agua y solutos del peritoneo, y la morbimortalidad cardiovascular.

Conflicto de intereses

Este trabajo cumple con los requisitos sobre consentimiento/asentimiento informado, comité de ética, financiación, estudios animales y sobre la ausencia de conflicto de intereses según corresponda.

Anexo 1. Short PET

Etapa del test	Indicación
Requisitos	Sin peritonitis en últimas 4 semanas Sin tratamiento con iECA Mantener esquema de diálisis habitual
Preparación. Pacientes < 10 kg de peso o < 2 años. Noche previa	Realizar última infusión con concentración de glucosa habitual, volumen 1.100 ml/m ² , permanencia de 4 h Cinco intercambios de 1 h de permanencia c/u, con la concentración de glucosa que utiliza habitualmente, volumen 1.100 ml/m ²
Preparación. Pacientes > 10 kg de peso o > 2 años. Noche previa	Realizar última infusión con Dianeal 2,5%, volumen 1.100 ml/m ² (máximo 2 l), permanencia de 4 h Drenar última infusión
Realización del examen. Día del examen	Instalar bolsa de Dianeal al 2,5% con conexión tipo Y (Ultrabag). Infundir 1.100 ml/m ² (volumen máximo 2 l) en 15 min Paciente en posición supina Debe girar de lado a lado para favorecer una mezcla óptima del líquido de diálisis Luego de finalizar la infusión, obtener muestras de dializado al minuto 0 y 120 para creatinina y glucosa Obtener una muestra de sangre a los 120 min del test para creatinina Drenar a los 120 min (2 h) Calcular la relación D/P creatinina a la hora 2 (<i>short</i> PET) y a las 4 h (PET clásico) Se calcula la relación D _t /D ₀ glucosa en los mismos tiempos

Nota: En el PET clásico, el líquido se drena a las 4 h, y debe obtenerse una muestra extra de dializado a las 4 h para creatinina y glucosa.
iECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.

Los cálculos matemáticos se pueden realizar utilizando el PET *calculator*, disponible en www.pedpd.org, o en forma manual.

Referencias

- Schaefer F, Warady B. Peritoneal dialysis in children with end-stage renal disease. *Nat Rev Nephrol.* 2011;7:659–68.
- Delucchi A, Contreras M, Bidegain A, et al. Diálisis peritoneal crónica pediátrica en Chile. Estudio multicéntrico. *Rev Chil Pediatr.* 2002;73:116–26.
- North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies. 2011 Annual Dialysis Report [consultado 25 Feb 2015]. Disponible en: <https://web.emmes.com/study/ped/annrept/annualrept2011.pdf>
- Cano F. Diálisis peritoneal en pediatría. *Medwave.* 2007;7:e3603 [consultado 29 May 2015]. Disponible en: <http://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/PuestaDia/Cursos/3603?ver=sindiseno>.
- Verrina E, Cappelli V, Perfumo F. Selection of modalities, prescription, and technical issues in children on peritoneal dialysis. *Pediatr Nephrol.* 2009;24:1453–64.
- Schaefer F, Haraldsson B, Haas S, Simkova E, Feber J, Mehls O. Estimation of peritoneal mass transport by three-pore model in children. *Kidney Int.* 1998;54:1372–9.
- Rippe B, Simonsen O, Stelin G. Clinical implications of a three-pore model of peritoneal transport. *Adv Perit Dial.* 1991;7:3–9.
- Rippe B. A three-pore model of peritoneal transport. *Perit Dial Int.* 1993;13 Suppl 2:S35–8.
- Rippe B, Venturoli D, Simonsen O, de Arteaga J. Fluid and electrolyte transport across the peritoneal membrane during CAPD according to the three-pore model. *Perit Dial Int.* 2004;24:10–27.
- Ni J, Verbavatz JM, Rippe A, et al. Aquaporin-1 plays an essential role in water permeability and ultrafiltration during peritoneal dialysis. *Kidney Int.* 2006;69:1518–25.
- Devuyst O, Goffin E. Water and solute transport in peritoneal dialysis: Models and clinical applications. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:2120–3.
- Twardowski Z, Nolph K, Khanna R, et al. Peritoneal equilibration test. *Peritoneal Dialysis Bull.* 1987;3:138–47.
- La Milia V. Peritoneal transport testing. *J Nephrol.* 2010;23:633–47.
- Twardowski Z. The fast peritoneal equilibration test. *Semin Dial.* 1990;3:141–2.
- Warady B, Jennings J. The short PET in pediatrics. *Perit Dial Int.* 2007;27:441–5.
- Cano F, Sanchez L, Rebori A, et al. The short peritoneal equilibration test in pediatric dialysis. *Pediatr Nephrol.* 2010;25:2159–64.
- Ateş K, Nergizoglu G, Keven K, et al. Effect of fluid and sodium removal on mortality in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int.* 2001;60:767–76.
- Mitsnefes MM. Cardiovascular disease in children with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23:578–85.
- Parekh RS, Carroll CE, Wolfe RA, Port FK. Cardiovascular mortality in children and young adults with end-stage kidney disease. *J Pediatr.* 2002;141:191–7.
- Venturoli D, Rippe B. Validation by computer simulation of two indirect methods for quantification of free water transport in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 2005;25:77–84.
- Bernardo A, Bajo M, Santos O, et al. Two-in-one protocol: Simultaneous small-pore and ultras-small-pore peritoneal transport quantification. *Perit Dial Int.* 2012;32:537–44.
- La Milia V, di Filippo S, Crepaldi M, et al. Mini-peritoneal equilibration test: A simple and fast method to assess free water and small solute transport across the peritoneal membrane. *Kidney Int.* 2005;68:840–6.
- Cano F, Rojo A, Azocar M, et al. The mini-PET in pediatric peritoneal dialysis: A useful tool to predict volume overload? *Pediatr Nephrol.* 2013;28:1121–6.
- Schmitt C, Zaloszczyk A, Schaefer B, Fischbach M. Peritoneal dialysis tailored to pediatric needs. *Int J Nephrol.* 2011;2011:940–7.
- Fischbach M. Optimal volume prescription for children on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 2000;20:603–6.
- Fischbach M, Warady B. Peritoneal dialysis prescription in children: Bedside principles for optimal practice. *Pediatr Nephrol.* 2009;24:1633–42.
- Fischbach M, Lahlou A, Eyer D, Desprez P, Geisert J. Determination of individual ultrafiltration time (APEX) and purification phosphate time by peritoneal equilibration test: application to individual peritoneal dialysis modality prescription in children. *Perit Dial Int.* 1996;16 Suppl 1:S557–60.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

Pérez-Ruescas, C., Sarabia-Meseguer, M., & Tovar-Zapata, A. (2015). Situación actual del estado nutricional del yodo en gestantes de la región de Murcia, España. *Acta Bioquím Clín Latinoam*, 49(2), 235–56.

Situación actual del estado nutricional del yodo en gestantes de la región de Murcia, España*

- Caricia Pérez Ruescas, M^a de los Desamparados Sarabia Meseguer, Isabel Tovar Zapata

* Laboratorio Análisis Clínicos. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. España.

Por decisión del Comité de Redacción de Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana el presente trabajo se publica respetando el formato tal cual fue presentado al premio Wiener Lab. Colabiocli 2013.

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana
Incorporada al Chemical Abstract Service.
Código bibliográfico: ABCLDL.
ISSN 0325-2957
ISSN 1851-6114 en línea
ISSN 1852-396X (CD-ROM)

Resumen

El objetivo de este trabajo consistió en identificar los niveles de yodo en el primer trimestre del embarazo en mujeres atendidas en centros de salud, pertenecientes al área sanitaria I de Murcia (España), así como la relación de dichos niveles con la ingesta y los suplementos de yodo. Por otra parte se realizó el estudio de la función tiroidea en el mismo grupo. Se realizó un estudio descriptivo funcional. El grupo de estudio consistió en 37 mujeres embarazadas, que habían acudido a la primera visita en su centro de salud correspondiente desde los meses de marzo hasta agosto de 2011. Las variables de estudio fueron: niveles de yodo en orina medidos en una muestra aislada de orina, frecuencia de la ingesta de yodo relacionada con la alimentación y suplementos (datos obtenidos mediante una entrevista personal y un cuestionario estructurado realizado entre las participantes del estudio), niveles de hormona tiroestimulante TSH y T₄ libre ambas obtenidas a partir de una muestra de sangre. El 86% del grupo en estudio presentaba deficiencia de yodo. Hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la excreción urinaria de yodo, en la ingesta de sal iodada y de pescado. Sin embargo, cualquier otra variable no presentó diferencias significativas. Se hallaron tres embarazadas con hipotiroidismo subclínico y una presentó hipertiroidismo subclínico. Además, estos resultados mostraron que los niveles de TSH pueden ser más bajos en embarazadas que en la población general. En base a los datos de iodiuria obtenidos, los suplementos de yodo en este grupo se consideraron insuficientes. Además, se concluye que sería recomendable incluir la determinación sistemática de T₄ libre y TSH en el primer trimestre del embarazo, para corregir una posible disfunción tiroidea tan pronto como sea posible y así evitar daños al feto.

Palabras clave: yoduria * embarazo * disfunción tiroidea

Summary

The aim of this work was to identify iodine levels in the first term of pregnancy in women attending health care centers of Sanitary Area I of Murcia (Spain), and the relationship of said levels with food intake and iodine supplements. Apart from that, thyroid gland function was assessed in the same group. A descriptive transversal study was performed. The sample group consisted of

Acta Bioquím Clín Latinoam 2015; 49 (2): 235-56

37 pregnant women who had a first appointment at the corresponding midwifery service from March to August 2011. The variables studied were urinary iodine levels through isolated sample collection, frequency of intake of iodine related to food and iodine supplements (data obtained through a face to face interview and a structured questionnaire administered among the participants in the study), and levels of thyroid-stimulating hormone TSH and free T₄ obtained from a blood sample. Eighty-six per cent of the study group had iodine deficiency. Statistically significant differences were found in urinary iodine excretion, in intake of iodine salt and of sea food. However, no other variable studied presented any statistically significant difference. Three pregnant women were found with subclinical hypothyroidism and one presented subclinical hyperthyroidism. Furthermore, these results showed that TSH levels can be lower in pregnant women than in the general population. On the basis of the normal urinary iodine excretion obtained, the supply of iodine in the study group is insufficient. Moreover, It would be desirable to include the systematic determination of free T₄ and TSH in the first term of pregnancy so as to correct a likely thyroid dysfunction as soon as possible in order to avoid possible damage to the foetus.

Key words: *Ioduria * pregnancy * thyroid dysfunction*

Resumo

O objetivo deste trabalho consistiu em identificar os níveis de iodo no primeiro trimestre de gravidez em mulheres atendidas em centros de saúde, pertencentes à área sanitária I de Múrcia (Espanha), bem como na relação de tais níveis com a ingestão e os suplementos de iodo. Por outra parte foi realizado o estudo da função tireoidiana no mesmo grupo. Foi feito um estudo descritivo funcional. O grupo de estudo consistiu em 37 mulheres grávidas, que tinham assistido à primeira visita no centro de saúde correspondente, desde março até agosto de 2011. As variáveis de estudo foram: níveis de iodo em urina, medidos numa amostra isolada de urina, frequência da ingestão de iodo relacionada com a alimentação e suplementos (dados obtidos através de uma entrevista pessoal e um questionário estruturado realizado entre as participantes do estudo), níveis de hormônio tiroestimulante TSH e T₄ livre, ambas obtidas a partir de uma amostra de sangue. 86% do grupo em estudo apresentava deficiência de iodo. Houve diferenças estatisticamente significativas quanto à excreção urinária de iodo, na ingestão de sal iodado e de peixe. Entretanto, qualquer outra variável não apresentou diferenças significativas. Foram encontradas três mulheres grávidas com hipotireoidismo subclínico e uma apresentou hipertireoidismo subclínico. Além disso, estes resultados mostraram que os níveis de TSH podem ser mais baixos em mulheres grávidas que na população geral. Com base nos dados de iodúria obtidos, os suplementos de iodo neste grupo foram considerados insuficientes. Além do mais, seria recomendável incluir a determinação sistemática de T₄ livre e TSH no primeiro trimestre da gravidez, para corrigir uma possível disfunção tireoidiana assim que for possível e, desse modo, evitar danos no feto.

Palavras-chave: *iodúria * gravidez * disfunção tireoidiana*

INTRODUCCIÓN

Generalidades

El yodo es un oligoelemento esencial para el organismo que interviene en la síntesis de hormonas tiroideas, tiroxina T₄ y triyodotironina T₃, las cuales controlan numerosos procesos metabólicos a lo largo de toda la vida. Su papel durante el desarrollo fetal es fundamental, en especial en el desarrollo de su sistema nervioso central (1).

La deficiencia de yodo en la dieta es la causa nutricional de retraso mental prevenible más frecuente en el mundo. No solo es un problema de salud pública de los países en vías de desarrollo, sino que afecta también a países industrializados (2). La experiencia mundial demuestra que no se puede esperar que el incremento del nivel de vida solucione automáticamente la deficiencia de yodo. Son necesarias políticas activas que contribuyan a aumentar de manera permanente la ingesta de yodo en la población (2).

En 1991 la Organización Mundial de la Salud (OMS) adoptó el objetivo de eliminar los trastornos por deficiencia de yodo (TDY) antes del año 2000. En 1993 la OMS, el Fondo Internacional de Emergencia de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) y la *Internacional Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders* (ICCIDD) propusieron el aumento del consumo de pescado marino como principal estrategia para la supresión de los TDY, así como la yodación universal de la sal (USI), término que implica que toda la sal, tanto de uso humano como animal y la empleada en industrias alimentarias, esté yodada (1) (2). La OMS sostiene que para avanzar hacia la erradicación de los TDY, el 90% de las familias deberían consumir sal yodada (3). En España no se ha instaurado la USI, por lo que es necesario realizar campañas periódicas para promover su consumo. Países como EE.UU. que han seguido esta recomendación, han erradicado por completo los TDY (1) (2).

En España la yodación de la sal está regulada por el Real Decreto de 27 de abril 1424/1983, que establece que la sal yodada debe contener 60 mg de yoduro potásico u otro derivado yodado por kg de sal (1). La deficiencia de yodo en la dieta afecta a todas las comunidades autónomas en las que ha sido estudiada (2).

El yodo es un elemento escaso en la naturaleza y se adquiere exclusivamente por el consumo de alimentos, siendo los alimentos procedentes del mar los más ricos en yodo. La OMS, UNICEF y el ICCIDD recomiendan que la ingesta de yodo diaria sea, en mujeres embarazadas y en periodo de lactancia, de 200-300 $\mu\text{g}/\text{día}$, (4) por estar aumentadas las necesidades durante estos periodos, con el objetivo de mantener una yoduria media alrededor de 180 $\mu\text{g}/\text{L}$, siendo estas cifras superiores a las que se recomiendan en adultos. Dependiendo de la zona geográfica, estos valores no siempre se consiguen sólo con la ingesta de alimentos, por eso es recomendable la administración de suplementos yodados normalmente en forma de comprimidos de yoduro potásico, durante la gestación y lactancia. El suplemento variará si se trata de zonas yodo-suficientes o yodo-deficientes siendo de 150 $\mu\text{g}/\text{día}$ y 200 $\mu\text{g}/\text{día}$, respectivamente.

La mayor parte del yodo absorbido se excreta por la orina y la medición de su excreción informa de su ingesta en los días previos, por esto la medición de la yoduria es un parámetro imprescindible cuando se quiere valorar el estado nutricional de yodo en la población. De manera que se considerará que una población es yodo-deficiente si la yoduria media es inferior a 100 $\mu\text{g}/\text{L}$, leve si el valor está entre 50-99 $\mu\text{g}/\text{L}$, moderada entre 20-49 $\mu\text{g}/\text{L}$ y grave por debajo de 20 $\mu\text{g}/\text{L}$. Una concentración óptima para un adulto estaría entre 100-150 $\mu\text{g}/\text{L}$, mientras que para la mujer gestante debe estar entre 150-200 $\mu\text{g}/\text{L}$ (5) (6).

En los últimos diez años se han realizado en España estudios que demuestran que al igual que en otros países europeos, varias zonas del país sufren una deficiencia de yodo leve o moderada (7) (8). Destacan los estudios de la zona del Bierzo (Castilla y León) un escaso consumo de sal yodada entre las embarazadas de esta región, así como un déficit de yodo. Dos estudios más realizados en provincias marítimas como Vigo y Málaga demuestran que el 67,9% de las gestantes tenía yodurias inferiores a la normalidad, y que cerca del 80% de las mujeres embarazadas tenía una ingesta de yodo inferior a la recomendada.

Clásicamente la región de Murcia ha sido una zona con deficiencia de yodo. El último estudio realizado en 1993 ya mostraba una prevalencia de 29% de bocio en la población. No se tiene constancia de que se hayan realizado recientemente estudios epidemiológicos ni nutricionales en la región de Murcia para comprobar el estado nutricional del yodo de las mujeres gestantes.

El principal cambio en la función tiroidea asociado con el embarazo es el incremento de los requerimientos de hormonas tiroideas, lo que hará que aumente su pro-

ducción, la cual dependerá directamente del yodo disponible en la dieta. Cuando la ingesta de yodo es adecuada habrá una adaptación fisiológica normal, pero cuando la ingesta es insuficiente la adaptación fisiológica es progresivamente reemplazada por alteraciones patológicas con importantes repercusiones tanto en la madre como en el feto, pudiendo producir problemas tales como estimulación glandular excesiva, hipotiroxinemia, bocio, cretinismo neurológico y mixedematoso e hipotiroidismo congénito, entre otros. El embarazo puede, en muchas ocasiones, revelar una ingesta pobre en yodo incluso cuando este déficit es moderado (9) (10).

Actualmente se sabe que cualquier deficiencia de yodo (no solo la grave) en la mujer embarazada se asocia con un aumento de morbi-mortalidad perinatal y con una disminución de la capacidad auditiva e intelectual de sus hijos. Estos déficits, al contrario que el bocio y el cretinismo, en muchas ocasiones no son perceptibles si no se investigan (2).

Fisiología de la glándula tiroides

Para comprender mejor las alteraciones tiroideas fisiológicas o patológicas que tienen lugar en la gestación, es necesario conocer previamente el mecanismo de secreción, transporte y metabolismo de hormonas tiroideas, el metabolismo del yodo y los sistemas de regulación de la glándula.

La tiroides embriológicamente procede de una invaginación del epitelio faríngeo y empieza a observarse alrededor de la tercera semana de gestación. Esta formación desciende por la línea media hasta alcanzar su localización definitiva y permanece unida a su lugar de origen por el conducto tirogloso.

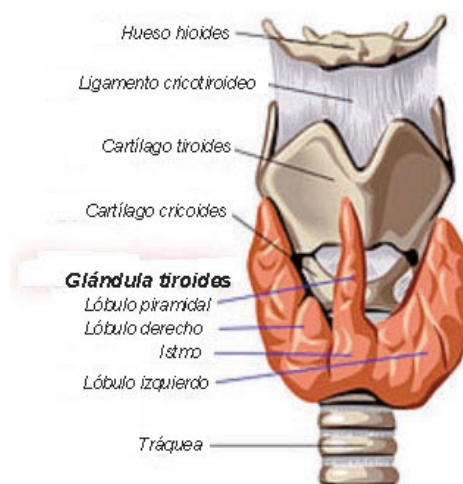


Figura 1. Anatomía de la tiroides.
Tomada de cita 11.

Es una glándula situada en la región anterior del cuello que consta de dos lóbulos simétricos adosados a los dos lados de la tráquea, unidos entre sí por una estructura llamada istmo, localizada sobre la tráquea (Figura 1).

Desde el punto de vista microscópico la glándula está formada por vesículas llamadas folículos tiroideos, de tamaño variable, revestidos de células epiteliales cilíndricas llamadas tirocitos y llenos de la sustancia coloide. Este coloide es, básicamente, una glicoproteína yodada, la tiroglobulina (11).

Síntesis de hormonas tiroideas

La función de la tiroides consiste en la elaboración y secreción de las hormonas tiroideas, tiroxina (T_4) y triyodotironina (T_3). Para la biosíntesis de estas hormonas es esencial la captación del yoduro de la sangre circulante que constituye la fase inicial del proceso. Una vez elaboradas, las hormonas son almacenadas en el coloide, en la molécula de tiroglobulina, y de ahí son vertidas a la sangre según las necesidades del organismo. Las hormonas tiroideas son aminoácidos yodados, y constituyen las únicas moléculas yodadas del organismo. Para atender esta demanda es necesario ingerir 150-200 μg de yodo /día (12).

El complejo mecanismo por el cual la tiroides lleva a cabo la elaboración de las hormonas tiroideas tiroxina (T_4) y triyodotironina (T_3) puede resumirse en (Figura 2):

- 1) Captación del yoduro de la sangre mediante la bomba de yoduro del tirocito, mediada por la hormona estimulante de la tiroides (TSH).
- 2) Formación del yodo molecular por medio de las peroxidasa; estas proteínas oxidan al yodo con ayuda del H_2O_2 .
- 3) Yodación de los restos de tirosina de la tiroglobulina, previamente formada en la célula tiroidea, para elaborar la monoyodotirosina (MIT) y diyodotirosina (DIT), en un proceso dependiente de la enzima peroxidasa.
- 4) Acoplamiento de las yodotirosinas para formar triyodotironina (T_3) ($\text{MIT} + \text{DIT} = \text{T}_3$) y tiroxina (T_4) ($\text{DIT} + \text{DIT} = \text{T}_4$).
- 5) Captación de las gotitas del coloide por parte del tirocito por pinocitosis y tras la rotura de los enlaces tiroglobulina-hormonas tiroideas, liberación de estas últimas a la sangre. La tasa diaria de secreción cuando hay suficiente yodo es de 90 μg y 30 μg de T_4 y T_3 , respectivamente (12).

Las hormonas tiroideas se pueden almacenar varios meses en estos complejos en el coloide. Como consecuencia, cuando cesa totalmente la síntesis de hormo-

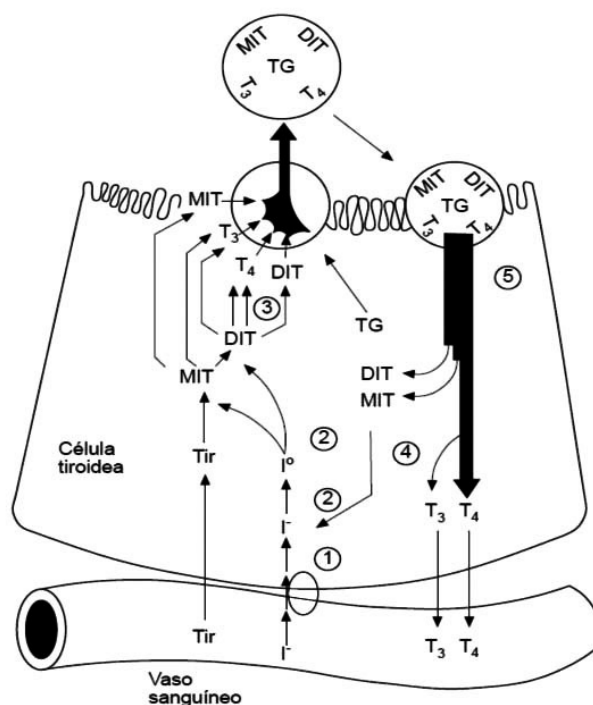


Figura 2. Esquema de la biosíntesis de las hormonas tiroideas. Tomado de cita 12. MIT: monoyodotirosina, DIT: diyodotirosina, TG: tiroglobulina.

nas tiroideas, es posible que no se observen los efectos de la deficiencia hasta pasadas unas semanas (12) (13).

Metabolismo del yodo

El yodo se absorbe en el tubo digestivo y posteriormente pasa a la sangre. Una tercera parte del yodo circulante se incorpora a la glándula tiroidea por un sistema de co transporte activo con Na^+ mientras que el resto se elimina por el riñón. De esta forma, en las células foliculares se alcanza una concentración de yodo hasta 40 veces mayor que en el plasma. Este sistema de transporte hacia las células foliculares es activado por la TSH (12).

La fuente de yodo del organismo depende únicamente de la dieta. Cuando la ingesta de yodo es inferior a las necesidades, como ocurre en muchas zonas del planeta, con frecuencia no se producen alteraciones aparentes de la función tiroidea, pero cuando se trata de déficits importantes, se pone en marcha la génesis de bocio simple. La cantidad de yodo considerada mínima es ampliamente superada en los países desarrollados, en particular tras la aplicación de las campañas de profilaxis yódica (12).

El yodo contenido en los alimentos y el agua se encuentra predominantemente en forma de yoduro y el resto está unido orgánicamente a aminoácidos. La mayor parte del yodo que llega al aparato digestivo lo hace en forma de yoduro y éste es absorbido en el intestino delgado proximal casi completamente (15). Otra pequeña parte llega en forma de yodato, que es

reducido con rapidez a yoduro, tras lo cual se absorbe prácticamente en su totalidad, siendo la biodisponibilidad de este último equivalente a la del yoduro. El yodo unido orgánicamente representa una pequeña cantidad del yodo contenido en los alimentos, se absorbe tras un proceso de hidrólisis de los compuestos orgánicos que se produce en el tracto gastrointestinal. La liberación del yoduro tras hidrólisis enzimática se completa posteriormente en el hígado y en el riñón. De este modo, el yoduro forma parte del denominado *pool* de yoduro del fluido extracelular que, en condiciones de riqueza yódica, alcanza una concentración de 1-1,5 mg/dL. Este yoduro, a su paso por el torrente circulatorio es captado por el riñón, la tiroides, las células gástricas y las de las glándulas salivales. Ya que el yoduro captado por las células parietales gástricas y por las de las glándulas salivales es reabsorbido y recuperado por el *pool* del yoduro, la competencia en la práctica se establece sólo entre el riñón y la tiroides, siendo para esta última mucho mayor.

El aclaramiento renal del yoduro es de unos 30-40 mL/min y no está relacionado con factores humorales ni con la concentración de yoduros, por lo que plantea un grado de competencia a la tiroides no relacionado con las necesidades de esta glándula. El aclaramiento de yoduros por la tiroides es de aproximadamente 8 mL/min y varía según la situación funcional de la glándula. El *pool* intratiroides del yodo es, con mucha diferencia, el más importante del organismo, de modo que en una situación de riqueza yódica alcanza los 8.000 mg, en su mayor parte en forma de aminoácidos yodados. La eliminación del yodo se efectúa fundamentalmente por el riñón. Considerando una ingesta diaria de yodo de 500 µg, la eliminación del elemento se realiza sobre todo por el riñón en forma de yoduro (488 µg), mientras que los restantes (12 µg) se eliminan por las heces, sobre todo en forma de yodo orgánico (12) (Figura 3).

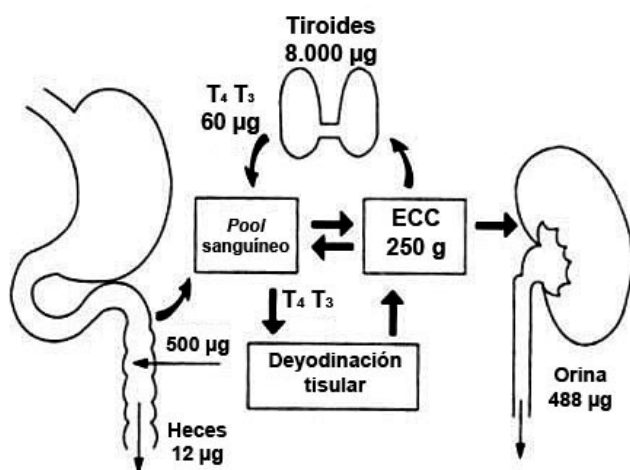


Figura 3. Esquema del metabolismo del yodo.
Tomado de cita 12.

Transporte de las hormonas tiroideas

Las hormonas tiroideas circulan en su mayor parte unidas a proteínas que se sintetizan en el hígado:

1. Globulina fijadora de tiroxina (TBG): su concentración en sangre es baja y tiene una elevada afinidad por las hormonas tiroideas, siendo su principal hormona de transporte pues liga al 70% de la T_4 y al 80% de la T_3 .
2. Prealbúmina fijadora de tiroxina: también presente a bajas concentraciones en sangre y con una afinidad moderada, transporta la décima parte de las hormonas tiroideas circulantes.
3. Albúmina: aunque con poca afinidad por las hormonas tiroideas, está presente en muy alta concentración, lo que le permite transportar un 20% de la T_4 y un 10% de la T_3 .

La cantidad circulante de T_4 es aproximadamente cien veces más que de T_3 ; así, los niveles de T_4 totales se sitúan entre 4,5-11,2 µg/dL, y los de T_3 se sitúan entre 0,1-0,2 µg/dL. El 0,03% de la T_4 y el 3,3% T_3 circulan libres en sangre, no unida a proteínas. Las hormonas libres son las biológicamente activas y sus concentraciones se correlacionan mejor con el estado clínico del paciente (13).

Metabolismo de las hormonas tiroideas

La secreción diaria de T_4 es de unos 80 µg; aproximadamente el 35% de esta producción se convierte en la periferia en T_3 , constituyendo el 80% de la T_3 circulante. Asimismo, alrededor del 35% de la T_4 producida es transformada en la periferia en T_3 reversa (rT_3), cuyos efectos metabólicos son nulos. El 95% de la cantidad de rT_3 circulante proviene de esta transformación periférica de la T_4 .

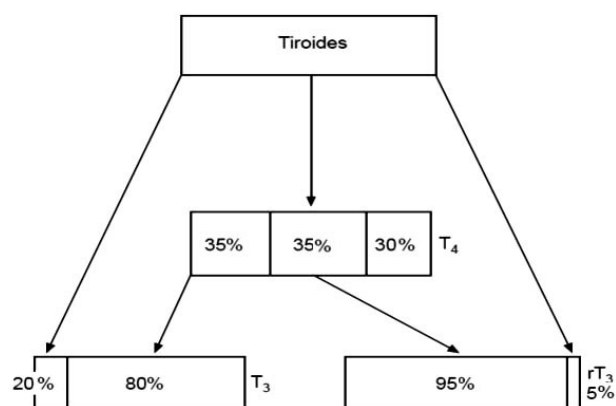


Figura 4.
Tomado de cita 12.

El proceso metabólico de conversión de la T_4 en T_3 y rT_3 se lleva a cabo en la periferia mediante una monodesyodinación, ya sea del anillo externo (fenólico) en el caso de la T_3 , o del interno (tirosílico) en el caso de la rT_3 . La T_3 y la rT_3 sufren, a su vez, procesos de desyodinación que las convierten en diyodotironinas y monoyodotironinas, las cuales como la rT_3 carecen de efectos metabólicos. En el metabolismo de las hormonas tiroideas se han identificado tres tipos de 5' desyodasas las cuales eliminan el yodo tanto del anillo interno como del anillo externo. Estas son unas selenoenzimas que se diferencian fundamentalmente por el sustrato sobre el que van a actuar y por el tejido en el que predominan (12).

- 1) Desyodasa tipo I: es la más activa en el hígado y en riñón siendo la principal responsable de la formación periférica de la T_3 , requiere un cofactor citosólico que debe mantenerse reducido, por lo que es necesario nicotinamida adenina dinucleótido reducido (NADPH) derivado de la vía de las pentosas monofosfato. Su actividad se incrementa con las hormonas tiroideas por lo que aumenta en hipertiroidismo y disminuye en el hipotiroidismo.
- 2) Desyodasa tipo II: actúa en el sistema nervioso central (SNC), la hipófisis, tejido adiposo pardo y placenta. Tiene mayor afinidad por la T_4 y es importante en la hipófisis en la regulación negativa de la secreción de TSH por la T_4 . Las hormonas tiroideas disminuyen la actividad desyodasa II,

por lo que ésta disminuye en el hipertiroidismo y aumenta en el hipotiroidismo.

- 3) Desyodasa tipo III: se encuentra en el SNC, placenta y piel. Es la principal inactivadora fisiológica de las hormonas tiroideas T_4 y T_3 , ya que produce a partir de ellas T_3 reversa o 3,5 diyodotironina, respectivamente. Se ha sugerido que esta enzima puede tener un papel homeostático importante en la protección del cerebro y quizá también del feto en situación de hipertiroidismo.

En riñón, hígado, músculo esquelético y corazón, la T_3 intracelular se obtiene, fundamentalmente, de la circulación mientras que en la corteza cerebral, hipófisis y grasa parda, el 50% de la T_3 intracelular se produce dentro del tejido por conversión de la T_4 a T_3 por la desyodasa tipo II (13).

A nivel periférico, fundamentalmente en el hígado se produce la desyodación de la tiroxina, que produce cerca del 70% de la T_3 circulante, que es la hormona más activa sobre los tejidos diana. Dado que la vía enzimática que produce la desyodación de T_4 en T_3 se regula principalmente por factores que son independientes de la función tiroidea, la medida de la T_3 sérica generalmente no es necesaria para el estudio de la función tiroidea. La actividad biológica de la T_3 es varias veces mayor que la de la T_4 y sus efectos metabólicos más rápidos. El metabolismo de la T_3 es también más rápido, siendo su recambio 5 veces superior al de la T_4 (13).

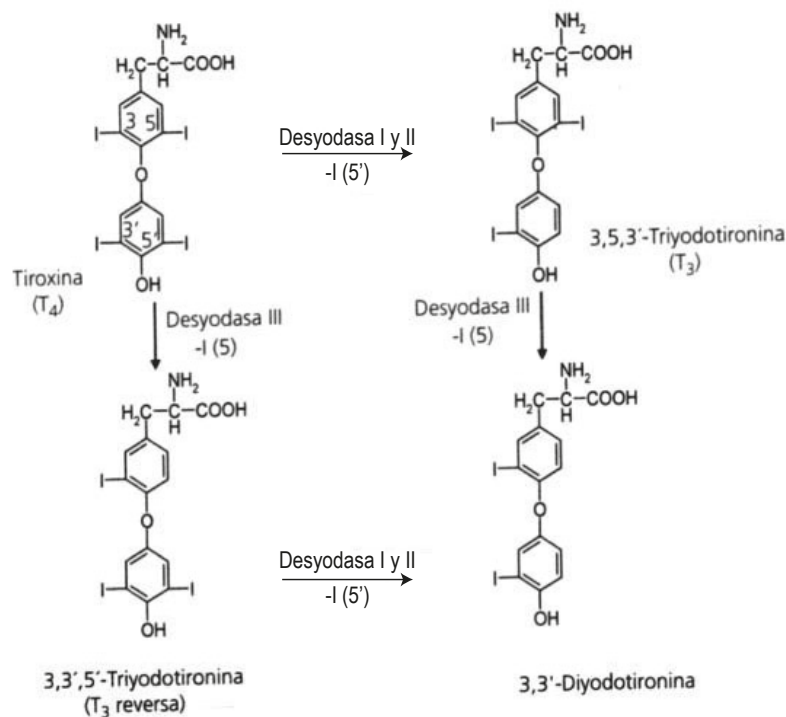


Figura 5.

Tomado de cita 12.

Regulación de la secreción de las hormonas tiroideas

La glándula tiroidea forma parte del sistema endocrino hipotálamo-adenohipofisario-dependiente y, por tanto, su principal regulación funcional está vinculada al sistema hipotálamo-hipofisario, por un conocido sistema de retroalimentación negativo. La producción de T_4 y T_3 por la glándula tiroidea depende de la TSH, cuya producción está regulada, a su vez por la hormona liberadora de tirotropina (TRH) (12).

La desyodasa hipofisaria convierte la T_4 en T_3 y cuando la concentración intranuclear de T_3 desciende, la hipófisis se vuelve más sensible a la TRH. El aumento de T_4 libre (T_4L) inhibe por retroalimentación negativa la producción de TSH y de TRH.

La TSH es una glucoproteína de 28 aminoácidos sintetizada por las células tiroideas de la adenohipófisis. Está formada por dos subunidades (alfa y beta) siendo esta última la que le confiere especificidad y la que se une a su receptor. El receptor de la TSH está situado en la membrana basolateral de los tirocitos, acoplados a proteínas G y produce señales intracelulares mediadas por adenosina monofosfato cíclico (AMPC), cuyos efectos finales son la estimulación de la síntesis y liberación de hormonas tiroideas. Además, la TSH estimula el crecimiento de la glándula tiroidea (13).

Otro aspecto importante de la regulación de la glándula, no vinculado a la secreción de TSH, es la denominada autorregulación tiroidea, íntimamente relacionada con la cantidad de yodo del organismo. Así, cuanto más yodo contiene la dieta, menos capta la tiroidea, y viceversa. La administración brusca de cantidades importantes de yodo reduce de forma notable la organificación del yoduro (12).

Mecanismo de acción de las hormonas tiroideas

Las hormonas tiroideas ejercen su acción tras su introducción en el interior de la célula. A diferencia de los esteroides, las hormonas tiroideas no requieren de su unión previa a receptores citosólicos para penetrar en el núcleo de la célula. Los receptores nucleares de las hormonas tiroideas eran conocidos desde hace mucho tiempo, pero recientemente han sido clonados e identificados dos tipos distintos de estos receptores (TRa y TRb) (16).

La hormona tiroidea más activa es la triyodotironina (T_3) que actúa a nivel de la transcripción génica regulando la actividad de sus receptores nucleares, que son factores de transcripción dependientes de ligando. Durante el desarrollo, la T_3 es necesaria para la expresión normal de los genes que intervienen críticamente en procesos de desarrollo, especialmente migración y diferenciación neuronales. Además, juegan un papel fun-

damental en el metabolismo de la mayor parte de las células (síntesis de proteínas, activación mitocondrial, regulación del intercambio celular) (16).

Las hormonas tiroideas realizan determinadas acciones solo durante ventanas específicas del desarrollo. Por lo tanto, la deficiencia hormonal, aun de corta duración, puede dar lugar a alteraciones irreversibles, con daño cerebral, cuya intensidad dependerá del estadio concreto del desarrollo en el que tiene lugar la falta de hormona (16).

Los diversos procesos metabólicos descritos están adaptados para regular la conversión de T_4 a T_3 y preservar T_3 en los tejidos primordiales, como el cerebral, cuando la producción de hormona tiroidea es escasa (17).

Fisiología tiroidea durante el embarazo

Los cambios hormonales y metabólicos que se producen durante la gestación alteran de forma importante la función tiroidea, así que tendrá lugar un conjunto de sucesos que pueden actuar independiente, sinérgica o antagonicamente unos de otros, y en diferentes momentos de la gestación, con la finalidad de adaptar la función materna a los requerimientos tanto maternos como fetales.

Estos cambios pueden ser transitorios o por el contrario, persistir durante toda la gestación. Los cambios más importantes son:

- Alteraciones en la proteína transportadora de hormonas tiroideas (TBG).
- Alteraciones en los niveles hormonales de T_3 y T_4

ALTERACIONES EN LA PROTEÍNA TRANSPORTADORA DE HORMONAS TIROIDEAS (TBG)

Las hormonas tiroideas se unen a tres proteínas transportadoras: la TBG que es la principal y se encarga del transporte del 70% de T_4 , la albúmina y la pre-albúmina. Debido a la gran fracción de la hormona tiroidea circulante unida a las proteínas séricas, los cambios en estas proteínas influyen significativamente en las mediciones totales de esta hormona (17).

Bajo la influencia de un incremento en la concentración de estrógenos, se observa al principio del embarazo un marcado aumento de la concentración en suero de TBG, alcanzando un pico máximo alrededor de la semana 20 y manteniéndose constante hasta el final del embarazo. La concentración prácticamente se duplica en comparación con el nivel previo al embarazo (Figura 6). Además, existen otros factores concomitantes. Se alarga la vida media de la proteína y su unión a T_4 se hace más estable (18).

ALTERACIONES EN LOS NIVELES HORMONALES DE T_3 Y T_4

Hormonas totales: Los cambios en las hormonas tiroideas durante el embarazo son consecuencia directa del marcado aumento en suero de TBG. Las concentraciones T_4 y T_3 aumentan significativamente durante la primera

mitad de la gestación. La T_4 se une a la TBG en una proporción 1/3 y es necesario mantener esa proporción sin que varíe la concentración de T_4L remanente. Para mantener este equilibrio, en las primeras etapas de la gestación la TBG y la T_4 están siempre fluctuando, pero con una tendencia a aumentar. Cuando se corrija este nuevo estado metabólico y se establezcan los niveles plasmáticos de TBG, la producción de T_4 también se estabilizará. El cociente entre T_3/T_4 no debe variar; si varía, es señal de alteración tiroidea, como por ejemplo la deficiencia de yodo (19).

Hormonas libres: Paralelamente al aumento de TBG, la T_4 y T_3 libres tienden a experimentar un descenso transitorio. El mecanismo de retroalimentación del eje hipotálamo-hipofisario se activa en respuesta a este descenso, haciendo que aumente la secreción de TSH, provocando una estimulación de la glándula tiroidea para así restablecer los valores de hormonas libres en plasma. Sin embargo, este ajuste no es adecuado en todas las embarazadas, en áreas con una pobre ingesta de yodo los valores de hormonas libres van descendiendo progresivamente hasta la mitad del embarazo, lo que sugiere un estado de relativa hipotiroxinemia (20).

CONTROL DEL EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS-TIROIDES. PAPEL DE LA hCG*

En general, el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides funciona con normalidad durante la gestación, aunque esta

situación pueda alterar los mecanismos de retroalimentación (19).

El embarazo produce una variación en la concentración de TSH que generalmente permanece dentro de los límites normales. La TSH es significativamente menor en el primer trimestre en comparación con los niveles del segundo y tercer trimestre, incluso algunas gestantes presentan supresión de TSH, con concentraciones inferiores a lo normal, en etapas tempranas de la gestación, debido a la acción de la gonadotropina coriónica humana (hCG).

La hCG y TSH comparten una misma estructura polipeptídica, dos subunidades α y β : la α es común para ambas y es en la subunidad β donde reside la especificidad. En el primer trimestre de la gestación, cuando los niveles de hCG están más altos, ésta interacciona con el mismo receptor de TSH, provocando una disminución transitoria de la TSH y un aumento, también transitorio, de los niveles de T_4L . Este aumento transitorio suele ser de corta duración y es difícil de detectar. No se conoce bien el mecanismo por el cual la hCG actúa sobre el receptor de la TSH, pero parece ser debido a la presencia de determinados cambios moleculares que sufre la hCG, los que le conceden una potente actividad tirotrópica.

Existen casos individuales donde la hCG aumenta más y durante más tiempo y donde sí existen signos clínicos de hipertiroidismo (gestación gemelar, hiperémesis gravídica). La hCG actúa como regulador del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides en un periodo transitorio

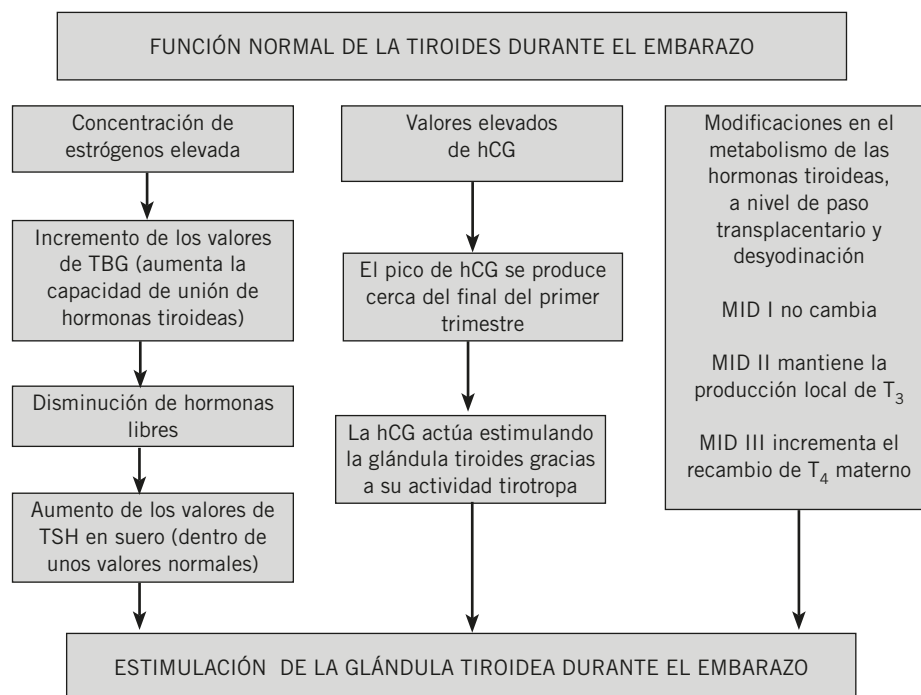


Figura 6.
Tomado de: cita 19.

* gonadotropina coriónica humana (hGC).

al inicio de la gestación (Figura 6). Esto hace que en al menos un 20% de las gestantes se encuentren valores de TSH en el límite inferior de la normalidad (22). La T_4 materna es importante en el primer trimestre, un aumento de la TBG circulante produce mayor demanda de la hormona tiroidea para mantener la concentración necesaria de T_4L , quedando temporalmente suspendidos los mecanismos endocrinos habituales (17) (19) (23). En la segunda mitad de la gestación, la TSH se estabiliza en niveles normales, y solo si existe déficit de yodo o alteraciones autoinmunes tiroideas, existirá un estado de hiperestimulación tiroidea, que se traducirá en un aumento de TSH.

Los valores de referencia de hormonas tiroideas de la población general (0,270-4,205 μ UI/mL), no son superponibles a los de la población gestante, debido a los cambios, ya explicados, que se producen como consecuencia de la elevación de estrógenos. En la práctica clínica esto puede inducir a una interpretación errónea de los resultados.

Aún no existe consenso sobre cuáles son los límites aceptables de TSH en la gestación, pues si bien se acepta que en la población general los valores de TSH sean menores de 5 μ UI/mL, en gestantes se han propuesto límites más bajos, considerando normales las concentraciones menores de 2,5 μ UI/mL en el primer trimestre y menores de 3 μ UI/mL, en el segundo y tercer trimestre (21).

TIROGLOBULINA

La tiroglobulina (TG) es la principal proteína con yodo en la tiroides y también una forma de almacenamiento de hormona tiroidea. El almacenamiento de TG permite que la tiroides continúe su secreción hormonal a pesar de las deficiencias transitorias de yodo en el ambiente. Los niveles séricos de esta proteína se observan aumentados en el primer trimestre e irán aumentando progresivamente hasta el final del embarazo donde el incremento es más pronunciado.

La concentración de TG sérica refleja el contenido de TG tiroidea, pero no se relaciona con la concentración sérica de T_3 , T_4 , hCG o yodo. Sí hay una asociación directa entre la TG y el volumen tiroideo, pues a mayor volumen mayor concentración de TG, estando éste estrechamente relacionado con el consumo de yodo durante la gestación (17).

ACTIVIDAD DE LAS 5'DESYODASAS

La desyodasa II se expresa en ciertos tejidos, entre ellos el placentario, y es la encargada de mantener los niveles de T_3 fetales cuando los niveles de T_4 disminuyen en estados de hipotiroidismo o deficiencia de yodo.

La alta actividad de desyodasa III en la placenta humana explica la baja concentración de T_3L y la alta concentración de T_3 reversa, así como la disminución de la

T_4L circulante, característico en el metabolismo de las hormonas tiroideas fetales (19).

Todos estos fenómenos de estimulación constituyen un mecanismo de adaptación fisiológica de la función tiroidea al embarazo. Estos procesos no son patológicos *per se*, pero constituyen una carga extra para la glándula tiroides, ya que se crea la necesidad de una compensación rápida mediante aumentos en la producción hormonal, pues la mayoría de los fenómenos de estimulación se producen en el primer trimestre de gestación. Es difícil lograr una determinación cuantitativa precisa del aumento de las necesidades hormonales. Es posible que se deba a variaciones individuales entre pacientes. Sobre la base de cálculos teóricos se necesita un aumento global del 40%-60% en la producción hormonal, con respecto a los valores basales, para lograr un nuevo nivel de estabilidad, después de los primeros 3-4 meses de embarazo (20).

METABOLISMO DEL YODO

El funcionamiento de la glándula tiroides sufre diversos cambios fisiológicos en los primeros meses de gestación gracias a los cuales tiende a alcanzar su estabilidad funcional. Entre aquellos se destaca el aumento de casi un 50% en la producción de hormonas tiroideas. Para hacer frente a esta situación la ingesta de yodo debe incrementarse, sobre todo en el primer trimestre de gestación. Existen además otros dos motivos por los que las necesidades de yodo diarias aumentan durante el embarazo (21). En primer lugar, el aclaramiento renal de yodo que se ve aumentado significativamente durante las primeras semanas del embarazo, motivado por el incremento del filtrado glomerular, y en segundo lugar debido al aumento del paso de yodo disponible en la circulación de la madre a través de la placenta. Este mecanismo será necesario alrededor de la semana 20, en la segunda mitad del embarazo, cuando la glándula tiroides del feto esté preparada para comenzar a sintetizar hormonas tiroideas. El paso de yodo a través de la placenta es un mecanismo indispensable para un adecuado desarrollo del feto (19).

En mujeres sanas la glándula tiroides se adapta sin cambios significativos al nuevo estado de "seudohipertiroidismo" que tiene lugar en los primeros meses del embarazo. En mujeres con pobre ingesta de yodo habrá reservas de yodo insuficientes antes y durante la gestación. La situación en este último caso será muy diferente y puede quedar claramente demostrada por la disminución de la excreción de yodo urinario.

La ingesta pobre en yodo, leve o moderada, puede ocurrir durante el embarazo, y puede llevar a un estado de hipotiroidismo materno, bocio materno y fetal o hiperestimulación de la tiroides (aumento de TSH) mediante mecanismos de retroalimentación (21).

Fisiología tiroidea fetal

El desarrollo anatómico de la glándula tiroidea se inicia en la semana 7 por una eversión de la faringe anterior en la línea media. Emigra en sentido caudal y alcanza su posición final. La forma bilateral es aparente a las 9 semanas y la captación activa de yodo se inicia hacia la semana 12. Hay folículos tiroideos entre la semana 7 y 10. Existen pruebas que evidencian la producción de T_4 hacia la semana 14, pero no es hasta la mitad del embarazo, aproximadamente hacia la semana 18, cuando se inicia la regulación de la producción tiroidea de T_4 por la TSH fetal. Hacia la semana 20 las concentraciones de TSH, T_4 , TBG y T_4L fetales empiezan a aumentar, llegando a cifras de adulto a las 36 semanas de gestación. La T_3 y la T_3L fetales siguen manteniéndose bajas hasta después del nacimiento, ya que su producción está inhibida posiblemente por la alta actividad de la desyodasa tipo III en tejido placentario y uterino (24-26).

PRIMERA MITAD DE LA GESTACIÓN: NO EXISTE FUNCIÓN TIROIDEA FETAL

En la actualidad está demostrado que existe un paso transplacentario de hormonas tiroideas maternas al feto desde las primeras semanas de gestación, antes de que comience la función tiroidea fetal. De manera que estas hormonas provienen de la T_4 de origen materno. Así casi toda la T_3 presente en los receptores nucleares de la corteza cerebral fetal, desde el primer trimestre del embarazo se genera por la desyodación local de T_4 de origen materno (23) (27) (28).

Las hormonas tiroideas intervienen activamente en la regulación de muchos procesos relacionados con la maduración funcional de numerosos grupos celulares durante el desarrollo fetal. De las dos hormonas con átomos de yodo, la que tiene verdadera importancia durante la gestación para el óptimo desarrollo intelectual del feto es la T_4 , debido a que es la única que puede unirse localmente a los receptores de la corteza cerebral del feto, transformándose allí en T_3 y desarrollar su acción biológica. Por este motivo, durante la gestación lo importante para el desarrollo cerebral del feto son las concentraciones en sangre de tiroxina de origen materno y su contribución es tanto mayor cuanto menor es la edad del feto, aunque incluso a término debe ser suficiente para proteger al cerebro. Por su parte la T_3 que circula en sangre tiene capacidad para unirse al receptor del núcleo de las células de los diferentes tejidos para facilitar su desarrollo (29). De esta manera, las concentraciones bajas de T_4 materna desempeñan un papel fundamental en el desarrollo neurológico del feto, siendo necesarios unos niveles adecuados de tiroxina, sobre todo durante el primer trimestre de gestación, porque no existe producción de hormona tiroidea fetal hasta la semana 20 del embarazo.

El paso de T_4 materna a los tejidos embrionarios o fetales está principalmente regulado por la desyodasa tipo III placentaria. La función de esta enzima es independiente de la función tiroidea materna y funciona como un "protector" del paso excesivo de T_4 a los tejidos fetales y sus posibles consecuencias nocivas. A pesar de que las concentraciones de T_4 son más de 100 veces menores en sangre fetal que en sangre materna, las concentraciones de T_4L son prácticamente iguales. Esto es debido a que en el feto, las proteínas transportadoras de T_4 son diferentes a las maternas y existen en menos cantidad. La actividad desyodasa tipo III y la concentración de T_4 fetal varía en función del desarrollo del feto y de forma programada e independiente del estado tiroideo materno. En los diferentes tejidos fetales, la concentración de T_4L y T_3 dependerán de la actividad de la desyodasa tipo II y la desyodasa tipo III.

Así, las enzimas reguladoras de la concentración de hormonas tiroideas fetales funcionan de forma pre-programada e independientemente de la función tiroidea materna, el único factor limitante será la concentración de T_4 materna (27). La hipotiroxinemia materna provoca menor paso de T_4 al feto y en consecuencia una hipotiroxinemia fetal que se traducirá en una disminución de T_3L a nivel cerebral provocando alteraciones en la migración neuronal y la estructura cortical fetal (30-32).

SEGUNDA MITAD DEL EMBARAZO: SÍ EXISTE FUNCIÓN TIROIDEA FETAL

El sistema hipotálamo-hipofiso-tiroideo madura progresivamente y no comienza a ser funcionalmente activo hasta el inicio de la segunda mitad de la gestación. Cuando la secreción fetal se inicia, existe un aporte mixto. La transferencia materna contribuye significativamente a las necesidades fetales mitigando las consecuencias de una función tiroidea inadecuada. Esta transferencia no se interrumpirá en toda la gestación. La concentración de T_4 y T_4L fetales irán en aumento hasta niveles comparables con los maternos al final de la gestación. Sin embargo T_3 y T_3L tiene un aumento mucho menor, debido a la rápida conversión de T_4 en T_3 reversa mediante la desyodasa tipo III a su paso por la placenta. Los tejidos fetales que dependen de T_3 para su desarrollo, como estructuras cerebrales, son suplidos localmente por la conversión de T_4 en T_3 mediante la acción de desyodasa tipo II.

La secreción de hormonas yodadas se cree que se inicia a mitad de la gestación cuando el eje madura y la TSH se secreta a la sangre fetal aumentando progresivamente conforme avanza la gestación y manteniéndose elevada hasta el nacimiento donde disminuye de forma brusca (33). Se cree que el pico de TSH fetal al nacer provoca un aumento de T_4 y T_3 , que contrarresta el déficit de hormona de origen materno (34). En los lac-

tantes prematuros no se objetiva este pico de TSH. Esto explicaría la hipotiroxinemia relativa que padecen los neonatos, al verse privados de la T_4 de origen materno, más acentuado cuanto más prematuro sea el parto (35).

En la segunda mitad del embarazo tiene lugar el máximo desarrollo cerebral. Por esta razón una severa hipotiroxinemia materna durante esta etapa puede dar lugar a daños neurológicos irreversibles, mientras que si ocurre en una etapa más tardía los daños serán mucho menos severos (36).

Todos estos cambios tiroideos se consiguen sin dificultad cuando existe un aporte de yodo suficiente, pero no se obtienen cuando la función tiroidea está afectada o cuando el aporte de yodo es deficitario (22).

Alteraciones patológicas en la regulación de la tiroides durante el embarazo

DÉFICIT DE YODO

Consecuencias del déficit de yodo durante la gestación

En condiciones de deficiencia de yodo, la adaptación fisiológica de la tiroides materna es reemplazada por alteraciones patológicas para compensar este déficit, lo que tendrá importantes repercusiones en la función tiroidea tanto materna como fetal, repercutiendo potencialmente en el desarrollo neurológico de este último.

Conforme la gestación progresa y aumentan las necesidades de yodo, la glándula pondrá en marcha mecanismos compensatorios para suplir este déficit, pudiendo llegar a situaciones de hipotiroidismo subclínico y aparición de bocio si se prolonga este déficit en el tiempo.

En la práctica clínica la estimulación de la glándula asociada a déficit de yodo puede ser medida a través de una serie de signos indirectos, que indican que la glándula tiroidea no está siendo capaz de adaptar su función a la nueva situación fisiológica de la gestación:

- Disminución de la concentración de T_4 L. Una vez pasado el pico fisiológico de la hCG, los niveles de T_4 tienden a disminuir, manteniéndose dentro de límites normales. Cuando existe déficit de yodo se desarrolla un estado de hipotiroxinemia relativa, poniéndose en marcha un mecanismo de "auto regulación" tiroidea que aumenta la secreción de T_3 en detrimento de T_4 . Secreción preferente de T_3 , debido a que solo necesita tres moléculas de yodo para su síntesis, a diferencia de T_4 que necesita cuatro. De esta manera se produce un ahorro de yodo intratiroideo.
- Cuando la síntesis de T_4 disminuye, su porción libre disminuye pudiendo situarse en el nivel bajo de la normalidad de manera que se comprometa el desarrollo cerebral fetal.

- Cociente T_3/T_4 elevado. Cuando existe una ingesta pobre en yodo este cociente se mantiene elevado durante todo el embarazo, así la gestante consigue un control metabólico en las etapas cruciales de la gestación. Estos cambios en la autorregulación tiroidea no requieren cambios previos a la cantidad de TSH circulante, por lo que su medición en sangre materna no servirá para el cribado de yododeficiencia (31) (36).
- Cambios en los niveles de TSH. En aquellos casos en los que exista deficiencia de yodo y la situación se prolongue en el tiempo tendrá lugar el aumento de TSH ante una disminución de T_4 . Este aumento puede llegar a duplicar el valor inicial y no tiene por qué rebasar los límites de la normalidad (19).
- Aumento en la concentración de TG. Relacionado con el aumento de la glándula y con la aparición de bocio (19).

Bocio gestacional y su prevención con suplementos de yodo

Estudios realizados en países europeos con diferentes estados nutricionales de yodo, evidencian que el aumento en el volumen de la glándula tiroides durante el embarazo es significativamente mayor cuando las embarazadas no son suplementadas con yodo. Los resultados además mostraron que este suplemento se acompañaba de un significativo aumento en la excreción de yodo en orina y una marcada disminución en el desarrollo de bocio gestacional (19).

Seis meses después del parto los parámetros bioquímicos tienden a normalizarse, pero en mujeres que han tenido una baja ingesta de yodo durante el embarazo, el cociente T_3/T_4 y los niveles de TG tienden a permanecer elevados. El volumen aumentado de la glándula suele normalizarse a los 12 meses después del parto. Esto indica que las alteraciones tiroideas no están limitadas solo al periodo gestacional (19).

Consecuencias de la deficiencia de yodo para el feto

En el caso de deficiencia de yodo, en la primera mitad de la gestación existirá una hipotiroxinemia materna, que provocará una disminución de la T_4 fetal. Esto se traducirá en una disminución de T_3 intracelular, que puede llegar a ser insuficiente para el desarrollo óptimo de la corteza cerebral (29).

A partir de la segunda mitad de la gestación, cuando el feto ya tiene su propio eje tiroideo, y secreta sus propias hormonas, la hipotiroxinemia materna sigue siendo igual de nociva, pues aunque se considera que la función tiroidea, tanto del feto como de la madre están autónomamente reguladas, la función fetal no es suficiente para cubrir las necesidades (19). Además, la actividad tiroidea fetal depende durante todo el emba-

razo de la cantidad de yodo disponible en la circulación materna (23) y en esta etapa es cuando tiene lugar el máximo desarrollo de las estructuras cerebrales, siendo la hipotiroxinemia materna la causa de déficits neurológicos irreversibles en el recién nacido.

El feto tiene un mecanismo de protección frente al ambiente de hipotiroidismo materno que consiste en estimular su propia tiroides para intentar aumentar la concentración de T_4 , de manera que se incrementa la TSH junto con la TG fetal con el fin de captar más cantidad de yodo (aparición de bocio); de esta manera se mantendrán unos niveles adecuados de T_4 para el feto aunque en la madre sean bajos (19).

HIPOTIROIDISMO Y EMBARAZO

El hipotiroidismo es uno de los desórdenes más serios que pueden ocurrir durante el embarazo. La hipofunción tiroidea es muy peligrosa pues sus síntomas pueden pasar desapercibidos (somnolencia, fatiga, letargo, aumento de peso) ya que son los mismos que acompañan al embarazo.

En la mayoría de las mujeres con trastornos tiroideos el hipotiroidismo es diagnosticado antes del embarazo, implantándose las medidas necesarias para mantener un estado eutiroides durante su gestación.

Cuando no ha sido diagnosticado sus consecuencias son, entre otras, mayor incidencia de muerte intrauterina, abortos espontáneos, nacimientos prematuros, preeclampsia, bajo peso al nacer así como problemas en el desarrollo fetal con malformaciones. Desde el punto de vista bioquímico, la TSH estará aumentada con o sin una T_4 baja. La enfermedad tiroidea autoinmunitaria también es frecuente en gestantes, las cuales presentarán anticuerpos antitiroperoxidasa positivos, siendo más prevalente en aquellas con otras enfermedades de origen autoinmunitario, tales como diabetes *mellitus* tipo 1 o artritis reumatoidea.

En otras ocasiones durante el embarazo existe un hipotiroidismo subclínico, que cursará en la mayoría de ellas, totalmente asintomático. Su funcionamiento es adecuado antes de la gestación, pero no después de ella, en la que se hace patente. Desde el punto de vista bioquímico el hipotiroidismo subclínico se caracteriza por que la TSH estará normal o elevada y la T_4 dentro de la normalidad.

Está demostrado que el hipotiroidismo, incluso el subclínico, no solo afecta al curso del embarazo si no también al desarrollo neurológico del feto (19) (36).

HIPERTIROIDISMO Y EMBARAZO

La mayor causa de hipertiroidismo en mujeres en edad fértil es la enfermedad de Graves-Basedow. La frecuencia de este trastorno es relativamente baja y se da en 2 de cada 1000 embarazos. También existen otras causas de hipertiroidismo en el embarazo, como nódulo

lo tóxico solitario, bocio multinodular tóxico, tiroiditis de Hashimoto y el hipertiroidismo gestacional no autoinmune (relacionado con la estimulación de la glándula tiroidea por la hCG) o el asociado a hiperémesis gravídica (relacionada con la tirotoxicosis causada por la elevación durante el primer trimestre de la hCG).

El diagnóstico clínico es difícil, ya que la mayoría de los síntomas son comunes al estado hipermetabólico que existe durante el embarazo. Desde el punto de vista bioquímico los niveles de T_4 L y T_3 L estarán aumentados y los valores de TSH pueden ser incluso indetectables. Las inmunoglobulinas estimulantes de la tiroides (LAST) propias de la enfermedad de Graves-Basedow suelen aparecer elevadas (19).

El hipertiroidismo no tratado puede tener repercusiones en el feto aumentando la frecuencia de bajo peso al nacer, pre-eclampsia y/o parto prematuro, por lo que es importante diagnosticar y controlar el hipertiroidismo de forma preconcepcional.

El objetivo del presente trabajo consistió en estudiar los hábitos alimentarios, el estado nutricional de yodo y la función tiroidea en un grupo de gestantes procedentes al Área Sanitaria 1 de la Región de Murcia, España, en su primer trimestre de gestación.

- Los hábitos alimentarios y grado de implantación de la toma de suplementos de yodo se determinaron mediante la aplicación de una encuesta. Se evaluará el estado nutricional de yodo mediante la técnica colorimétrica Sandell-Kolthoff para la determinación de yodo en orina y la función tiroidea por medio de la determinación de T_4 L y TSH.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se realizó un estudio de corte trasversal y descriptivo que fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca.

Ámbito del estudio

El estudio se realizó en una muestra de 37 gestantes, en el primer trimestre del embarazo, con edades comprendidas entre los 17 y 41 años ($32 \pm 5,2$ años). Dichas gestantes no presentaban antecedentes médicos reseñables y ninguna de ellas tenía historia de enfermedad tiroidea previa. El 97% eran de nacionalidad española y el 3% marroquí.

Todas las gestantes estudiadas procedían de los centros de salud de atención primaria (El Palmar y La Alberca) de la zona sanitaria 1 de la región de Murcia.

El periodo de estudio estuvo comprendido entre los meses de marzo y agosto de 2012.

Se estudiaron 39 mujeres embarazadas sanas no seleccionadas; se excluyeron aquellas que tenían antecedentes de enfermedad tiroidea.

Todas las mujeres fueron reclutadas antes de la semana 10 de gestación (captación del embarazo) en sus correspondientes centros de salud.

Todas las pacientes cumplimentaron un cuestionario donde se requerían datos tales como: edad, consumo de sal yodada, consumo de pescado, consumo de productos lácteos, la toma o no de suplementos con yodo, tabaquismo (*Anexo I*). A todas las gestantes se les informó del objetivo del estudio y firmaron un consentimiento informado normalizado para participar en el mismo, con el objeto de hacer un seguimiento en los meses posteriores.

Criterios de exclusión

Las pacientes que durante el estudio tenían valores anormales de la función tiroidea, sugerentes de hipotiroidismo o hipertiroidismo franco según los valores del laboratorio de referencia para la población general, fueron excluidas del estudio. No se excluyeron del estudio aquellas pacientes con hipotiroidismo subclínico, ni las que presentaron hipotiroxinemia relativa sin alteraciones de la TSH.

Para la evaluación de la función tiroidea se consideraron las siguientes posibilidades según los valores de referencia del laboratorio (Tabla I).

Tabla 1. Valores de referencia del laboratorio de Análisis clínicos Virgen de la Arrixaca

	TSH mUI/mL	T ₄ L ng/dL
Hipotiroidismo	>4,205	<0,93
Hipotiroidismo subclínico	>4,205	0,93 - 1,70
Normalidad	0,27 - 4,205	0,93 - 1,70
Hipertiroidismo subclínico	<0,27	0,93 - 1,70
Hipertiroidismo	< 0,27	>1,10

En total fueron excluidas del estudio 2 mujeres que presentaban valores compatibles con hipertiroidismo franco.

VARIABLES ESTUDIADAS: Edad, Consumo de sal yodada, Consumo de pescado marino, Consumo de productos lácteos, Consumo de cigarrillos, Suplementos de yodo, T₄L y TSH, yoduria.

Determinaciones de laboratorio

RECOLECCIÓN DE MUESTRAS BIOLÓGICAS

Tras explicar a las gestantes la naturaleza del estudio y obtener el correspondiente consentimiento in-

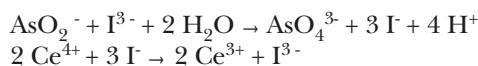
formado, se tomó una muestra de orina en un recipiente estéril, que fue alicuotada y congelada hasta su procesamiento.

A todas las pacientes se les realizaron extracciones sanguíneas a primera hora de la mañana con objeto de determinar valores de la función tiroidea (TSH, T₄L) en el primer mes de gestación.

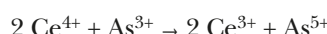
DETERMINACIÓN DE YODO EN ORINA

El yodo urinario se midió mediante un método cuantitativo basado en la reacción de Sandell-Kolthoff en la que el yodo, en forma de yoduro, actúa como catalizador en la reducción del ión cérico (Ce⁴⁺ a Ce³⁺) acoplado a la oxidación del arsenito (As³⁺ a As⁵⁺). El ión cérico (Ce⁴⁺) en solución tiene un color amarillo, mientras que su forma reducida (Ce³⁺) es incolora. De esta forma la desaparición del color amarillo es directamente proporcional a la cantidad de yodo presente en la muestra, que reduce el cérico (Ce⁴⁺ a Ce³⁺). Esta reacción es muy específica y altamente sensible, lo que la hace básica para la mayoría de los métodos químicos que detectan yodo en orina.

Las dos semi-ecuaciones de la reacción son:



La reacción neta es:



Las muestras requieren una digestión previa con persulfato amónico que actúa oxidando la materia orgánica para evitar que ciertas sustancias (tiocianato, ión ferroso, nitrato etc...) puedan posteriormente interferir, reduciendo u oxidando a los elementos utilizados en las reacciones redox acopladas.

Reactivos

- *Acido sulfúrico (2,5 mol/L)*. Se preparó con 280 mL de ácido sulfúrico concentrado (98%) que fue añadido lentamente sobre 1000 mL de agua; después la mezcla se enfrió y se diluyó hasta un volumen de 2000 mL.
- *Sulfato cérico amónico (0,0158 mol/L)*. Se pesaron 10 mg de sulfato cérico amónico y se disolvieron en 1000 mL de ácido sulfúrico (2,5 mol/L).
- *Persulfato amónico (1 mol/L)*. Se pesaron 228,2 g de persulfato de amonio y se diluyeron a 1000 mL con agua.
- *Ácido arsenioso (0,0253 mol/L)*. Se pesaron 5 g de trióxido de arsénico, 25 g de cloruro sódico y se añadieron 200 mL de ácido sulfúrico (2,5 mol/L) hasta disolverlo en calor; después de refrigerar la mezcla fue diluida hasta 1000 mL con agua.

Calibradores:

- *Calibrador de stock A:* Se disolvieron 168,6 mg de yodato potásico en 100 mL de agua ($10^6 \mu\text{g/L}$).
- *Calibrador de stock B:* 1 mL de A se disolvió en 100 mL de agua ($10^4 \mu\text{g/L}$).
- *Los calibradores de trabajo (C, D, E, F, G)* se prepararon pipeteando 1 mL, 2 mL, 3 mL, 4 mL, 5 mL del calibrador B respectivamente y se diluyeron todos ellos con agua hasta 100 mL, obteniéndose concentraciones de 100 $\mu\text{g/L}$, 200 $\mu\text{g/L}$, 300 $\mu\text{g/L}$, 400 $\mu\text{g/L}$, 500 $\mu\text{g/L}$, respectivamente.

*Todos los reactivos fueron de Sigma-Aldrich Química S.A.

METODOLOGÍA

A 200 μL de calibradores, controles y muestras se le añadió 1 mL persulfato de amonio (se utilizaron tubos de vidrio 16 x 100 mm). Todas las muestras fueron oxidadas durante 30 min a una temperatura de 90-95 °C en un bloque calefactor bajo control de temperatura. Una vez terminada la oxidación las muestras fueron enfriadas a temperatura ambiente y se les añadieron 2 mL de ácido arsenioso, 1 mL de ácido sulfúrico 1,25 mol/L y 1 mL de agua (lentamente). Fueron incubadas en un baño a 32 °C durante 10 min.

La reacción comenzó con la adición de 500 μL de sulfato cérico amónico a cada una de las muestras. Tras añadir el último de los reactivos, todos los tubos se agitaron e incubaron temperatura ambiente durante 10 min.

Para procesar las muestras correctamente la adición del sulfato cérico amónico se hizo dejando un intervalo de 1 minuto entre muestra y muestra. Las muestras fueron medidas a una absorbancia de 420 nm en intervalos de un minuto, utilizando cubetas 10 mm de espesor, en un espectrofotómetro Perkin Elmer lambda 25 UV/VIS.

La curva de calibración se preparó diariamente y la concentración correspondiente a cada muestra se obtu-

vo por interpolación a partir de la curva de calibración (Figura 7).

IMPLANTACIÓN DE LA TÉCNICA SANDELL-KOLTHOFF

Para determinar la variabilidad intraensayo una de las muestras fue procesada 20 veces en mismo día. Para determinar la variabilidad interensayo la misma muestra anterior fue procesada 20 días diferentes. Para determinar la exactitud se prepararon varias diluciones a partir de un *pool* de orinas de concentración conocida. Cada una de estas diluciones se midió 5 veces y se calculó la concentración media de yodo recuperada.

Para determinar la linealidad del método, se hicieron varias diluciones con agua destilada a partir de una muestra de orina de concentración conocida. Los resultados fueron multiplicados por el correspondiente factor de dilución y se compararon con la concentración esperada.

El grupo de trabajo de trastornos por deficiencia de yodo (TDY) es el más antiguo de la Sociedad Española de Endocrinología Médica y Nutrición y viene trabajando desde hace 25 años de manera ininterrumpida. Dentro de su catálogo de pruebas se encuentra la determinación de yodo en orina para la cual utilizan esta reacción de Sandell-Kolthoff.

ANÁLISIS DE LAS MUESTRAS SANGUÍNEAS

Para la determinación de TSH se utilizaron técnicas de electroquimioluminiscencia (ECLIA) en un analizador Cobas E170 utilizando reactivos de Roche Diagnostics® (Manheim, Alemania) con una sensibilidad de 0,014 $\mu\text{UI/mL}$, rango de ensayo 0,005-100 $\mu\text{UI/mL}$, valores de referencia CV intraensayo de 1,2 a 3%, CV interensayo de 3,5-4,2% con unos valores teóricos de 0,270 $\mu\text{UI/mL}$ para el percentil 2,5 y 4,20 $\mu\text{UI/mL}$, para el percentil 97,5.

Para la determinación de T_4L se utilizaron técnicas de electroquimioluminiscencia (ECLIA) en un

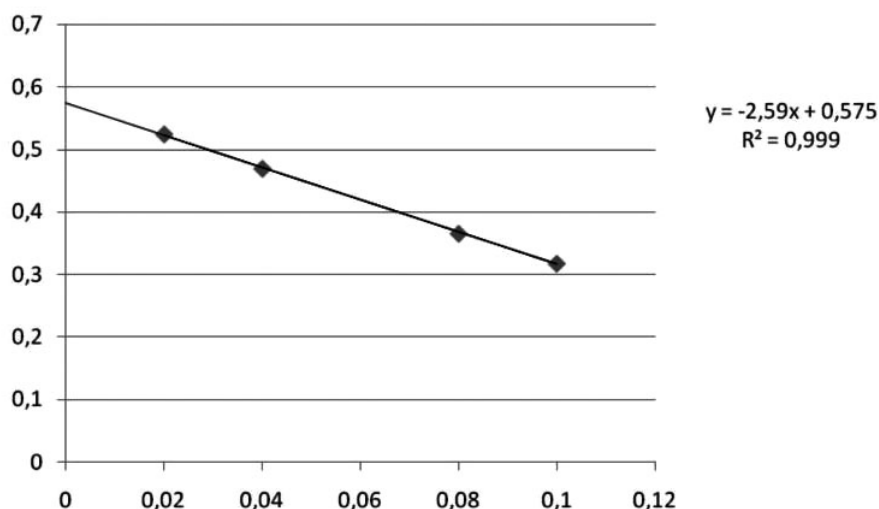


Figura 7. Curva de calibración para varias concentraciones de yodo

anализador Cobas E170 utilizando reactivos de Roche Diagnostics® (Manheim, Alemania). Con un límite de detección 0,30 pmol/L (0,023 ng/dL), intervalo de medición 0,300-100 pmol/L (0,023-7,77 ng/dL), CV intraensayo 1,4-2%, CV interensayo de 2,6-4,8%, con unos valores de referencia de 12 pmol/L (0,93 ng/dL) para el percentil 2,5 y 22 pmol/L (1,7 ng/dL) para el percentil 97,5.

Los valores de referencia del laboratorio se refieren a la población general y no son específicos para población gestante.

FUNDAMENTO DE LA TÉCNICA

En una primera incubación se emplean anticuerpos monoclonales biotinilados, dirigidos específicamente contra TSH humana y un anticuerpo monoclonal específico anti-TSH marcado con quelato de rutenio formando un complejo tipo *sandwich*. La segunda incubación consiste en la incorporación de micropartículas recubiertas con estreptavidina, el complejo formado entre la biotina y estreptavidina se fija a la fase sólida. La mezcla de reacción es trasladada a la célula de lectura, donde por magnetismo las partículas se fijan a las paredes del electrodo. Al aplicar una corriente eléctrica se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide directamente en un fotomultiplicador (Figura 8).

Análisis de datos

Los datos fueron almacenados en una base informática tipo Excel (Microsoft® Excel, 2007).

El análisis de datos se hizo mediante el programa SPSS-14 para Window (Statistical Package for the social Sciences SPSS Inc®).

ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS DATOS

Se realizó un análisis descriptivo de los datos donde se calcularon medias, medianas, desviaciones estándar, valores máximos y mínimos y percentiles 5 y 95 para todas las variables cuantitativas. Respecto a las variables cualitativas se determinaron sus frecuencias absolutas y relativas.

Se calcularon para las hormonas tiroideas la media y mediana como medidas de posición central y desviación típica, máximo y mínimo y los percentiles 5, 10, 25, 50, 75, 90, 95 como medidas de dispersión.

Para estudiar la distribución las variables numéricas se realizó un *test* de contraste de normalidad (Kolmogorov-Smirnoff).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS

Se aplicó la prueba *t* de Student para establecer la relación entre la variable yodúrica y el resto de variables (consumo de sal yodada, productos lácteos, consumo de pescado, e ingesta farmacológica de yodo).

Se estudió también mediante la prueba *t* de Student, la relación existente entre estas mismas variables y los valores de TSH y T₄L en plasma.

Para conocer el grado de relación entre los valores de yodúrica y los valores de TSH y T₄L, se realizaron pruebas de correlación entre variables y se obtuvo el coeficiente de correlación de Pearson.

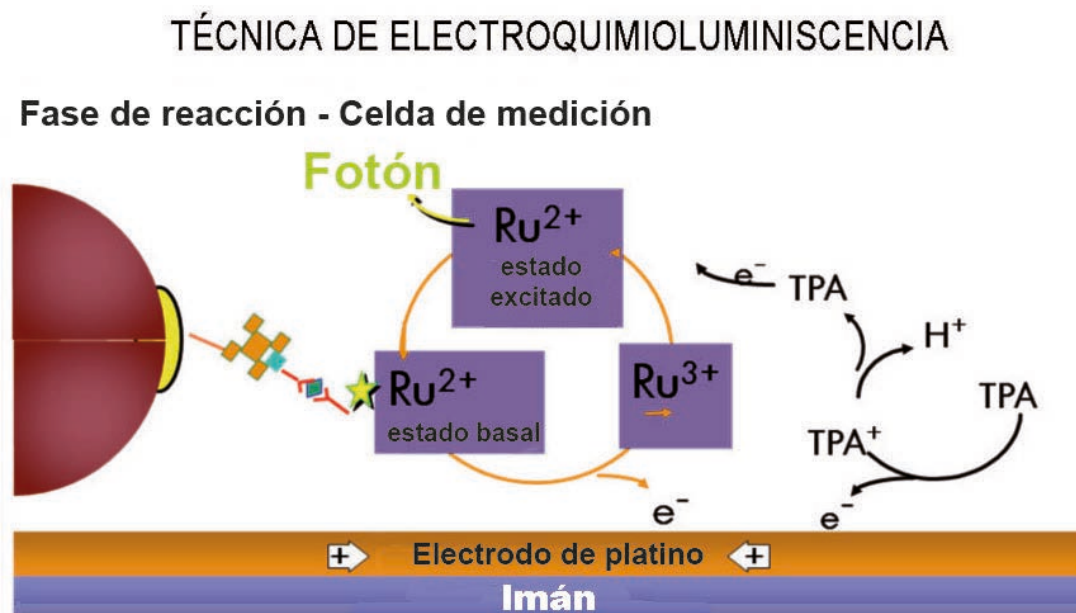


Figura 8. Fundamento de la técnica de electroquimioluminiscencia.

Tomado de: Hialk P, Kunst, *A Preliminary Result of the thyroid hormones on modular analytics*. Roche Diagnostic GmbH, Mannheim.

ANÁLISIS DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

Se calculó la frecuencia de hipotiroidismo subclínico e hipertiroidismo subclínico durante el primer trimestre de gestación.

RESULTADOS

Hábitos alimentarios en las mujeres embarazadas estudiadas

Tras la encuesta realizada sobre hábitos alimentarios en las gestantes del estudio se recogieron los siguientes datos:

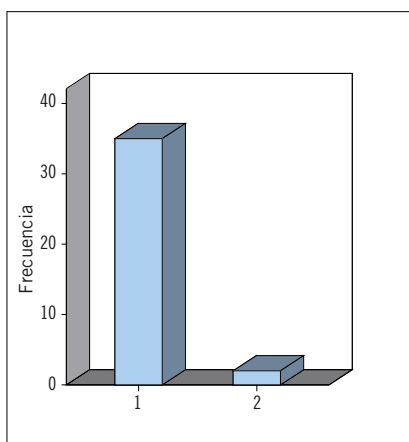
- El 94,6% de las mujeres encuestadas consumían productos lácteos diariamente; el 5,4% lo hacían alguna vez a la semana (Figura 9A).
- El 51,4% de las mujeres encuestadas consumían sal yodada en su hogar, un 37,8% no lo hacían,

y el 10,8% restante no sabían el tipo de sal que consumía (Figura 9B).

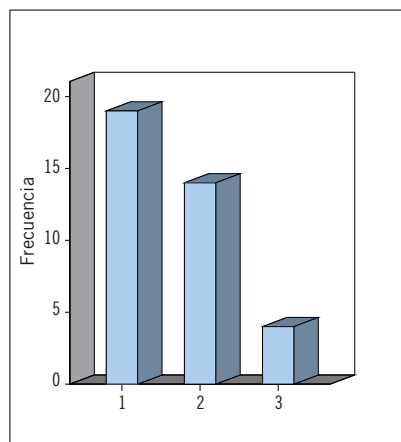
- En cuanto al consumo de pescado, el 40,5% lo consumían varias veces a la semana, el 54,1% lo hacían una vez a la semana, el 2,7% una vez al mes y el 2,7% restante no consumían nunca pescado (Figura 9C).
- El 83,8% de las gestantes encuestadas declararon consumir suplementos de yodo en el momento de la toma de la muestra, el 16,2% restante no los tomaban (Figura 9D).

Niveles de yodo en orina

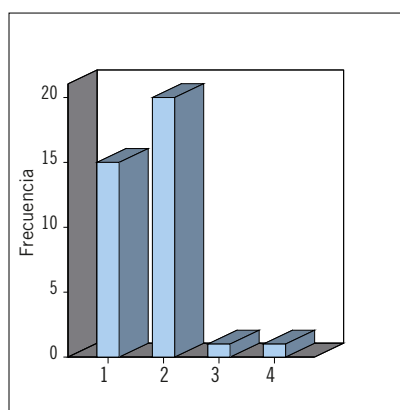
Tras el análisis de las muestras de orina recogidas en las gestantes del estudio se obtuvo una mediana de 92 µg/L, siendo los percentilos 25, 75 y 95 de 17 µg/L, 113 µg/L y 231 µg/L, respectivamente. El porcentaje de mujeres con yodurias < 100 µg/L fue del 71% (27 casos).



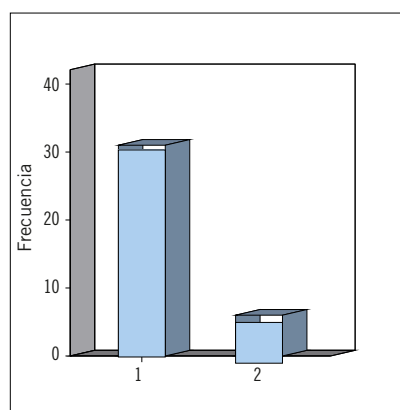
A. Consumo de productos lácteos (1: Diariamente, 2: Una vez a la semana)



B. Consumo de sal yodada (1: Sí, 2: No, 3: No sabe)



C. Consumo de pescado (1: Varias veces a la semana, 2: Una vez a la semana, 3: Una vez al mes, 4: Nunca)



D. Suplementos de yodo (1: Sí, 2: No)

Figura 9. Hábitos alimentarios en las gestantes.

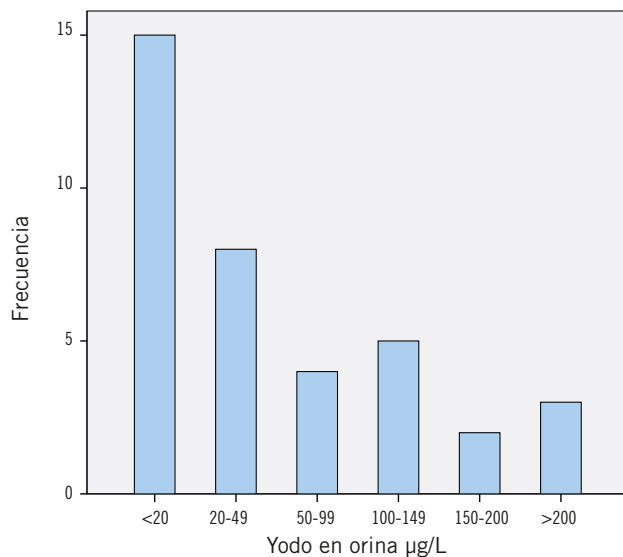


Figura 10. Distribución de las frecuencias de las yodurias (µg/L) en mujeres embarazadas.

Situación nutricional de yodo

El 37% de la población estudiada presentaba una yoduria <20 µg/L, de manera que existía en ellas una deficiencia grave de yodo por ingesta insuficiente. Solamente un 5% presentaba una situación nutricional adecuada con niveles de yoduria comprendidos entre 150-200 µg/L, mientras que 11% se encontraban por encima de los 200 µg/L.

El resto, 47%, mostró niveles correspondientes a la "zona gris" de 20-149 µg/L.

La Tabla II muestra valores de yoduria utilizados para clasificar la situación nutricional de yodo (5).

Relación entre el consumo de sal yodada, pescado, leche y suplementos de yodo con la yoduria

Existe una relación positiva y significativa entre la yoduria y la sal yodada ($p=0,021$), al igual que con el consumo de pescado ($p=0,037$). No se encontró ningun

na relación entre el consumo de derivados lácteos y la yoduria.

Tampoco se encontró una relación significativa entre la yoduria y la ingesta farmacológica de yodo, aunque la yoduria media era notablemente superior en las gestantes con suplementos de yodo (81,21 µg/L) respecto de las que no lo tomaban (49,43 µg/L).

Relación entre el consumo de sal yodada, pescado, leche y suplementos de yodo con los valores de TSH y T₄L

El consumo de pescado fue la única variable con capacidad para establecer diferencias significativas ($p=0,048$) sobre la TSH, entre el grupo de gestantes que lo consumían y el que no.

El resto de variables no introducían ninguna diferencia.

Relación entre yoduria, TSH y T₄L

La relación entre la yoduria y la T₄L se contrastó con el *test* de Pearson, resultando una correlación significativa e inversa entre las variables ($p<0,019$, $r=-0,406$).

No se encontraron diferencias significativas en los valores de TSH en relación con los valores de yoduria.

Análisis de las hormonas tiroideas.

El valor de la mediana para TSH fue de 2,24 µUI/mL, una media de 2,4 µUI/mL con un intervalo (IC 95%) entre 1,98 y 2,83 µUI/mL (Tabla III). Tomando como base los valores de referencia para la población general, establecidos en 0,270-4,205 µUI/mL, el 90% del grupo de estudio se encuentra dentro ellos y sólo el 10% se sitúa por encima de estos valores.

La T₄L presentaba una mediana de 1,1 ng/dL, una media de 1,16 ng/dL con un intervalo (IC 95%) entre 1,10 y 1,21 ng/dL (Tabla IV). El 100% de la población estudiada se encontraba dentro de los límites normales (0,93-1,7 ng/dL) establecidos.

Tabla II. Valores de yoduria.

Yoduria µg/L	Pacientes, n	Porcentaje	Porcentaje acumulado	Ingesta de yodo	Situación nutricional
<20	14	37	40	Insuficiente	Deficiente grave
20-49	8	21	62	Insuficiente	Deficiente moderada
50-99	4	11	73	Insuficiente	Deficiente leve
100-149	5	15	86	Adecuada	Adecuada
150-200	2	5	91	Adecuada en embarazo	Adecuada
>200	4	11	100	Ligeramente superior a la adecuada	Riesgo de inducir hipertiroidismo

Se encontraron tres casos de hipotiroidismo subclínico, manifestado por concentraciones de TSH >4,205 $\mu\text{UI}/\text{mL}$ y valores de T_4L dentro del rango de normalidad.

Fue hallado un caso de hipertiroidismo subclínico, con valores de TSH <0,27 $\mu\text{UI}/\text{mL}$ y T_4L normales (1,23 ng/dL); la situación nutricional de yodo en esta paciente era de deficiencia grave.

Tabla III. Valores de TSH en gestantes

	Media $\mu\text{UI}/\text{mL}$	Mediana $\mu\text{UI}/\text{mL}$	Límite superior - límite inferior (IC 95%)	Valores máximos y mínimos
TSH	2,4 \pm 1,19	2,24	1,98-2,83	0,22-4,72

Tabla IV. Valores de T_4L en gestantes.

	Media ng/dL	Mediana ng/dL	Límite superior - límite inferior (IC 95%)	Valores máximos y mínimos
T_4L	1,16 \pm 0,15	1,1	1,10-1,21	0,96-1,740

Análisis de yodo en orina: yoduria

Se procedió al desarrollo e implementación del método *Sandell-Kolthoff* para la determinación de yodo en orina, según se ha descrito en el apartado de métodos, ya que en el laboratorio no se disponía del mismo. Para ello se calculó:

Variabilidad intraensayo. Los resultados obtenidos a partir de la determinación de la misma muestra 20 veces el mismo día (Tabla V) fueron:

Tabla V. Variabilidad intraensayo.

Absorbancia (n=10)	Concentración $\mu\text{g}/\text{L}$	Absorbancia (n=10)	Concentración $\mu\text{g}/\text{L}$
0,531	86,88	0,539	78,03
0,55	60,39	0,551	59,88
0,524	96,94	0,531	86,88
0,538	76,99	0,547	81,05
0,55	60,39	0,539	78,03
0,533	84,04	0,546	84,04
0,535	81,02	0,538	76,99
0,540	74,08	0,533	84,04
0,536	82,06	0,524	96,94

- Desviación estándar (DE) : 0,012
- Media: 0,538 $\mu\text{g}/\text{L}$.
- Coeficiente de variación intraensayo (CV): 2,251%.

Variabilidad interensayo. Los resultados obtenidos a partir de la determinación de la misma muestra en 20 días diferentes (Tabla VI) fueron:

- Desviación estándar (DE) : 0,017
- Media: 0,518 $\mu\text{g}/\text{L}$
- Coeficiente de variación interensayo (CV): 3,438%.

Tabla VI. Variabilidad interensayo.

Absorbancia (n=10)	Concentración $\mu\text{g}/\text{L}$	Absorbancia (n=10)	Concentración $\mu\text{g}/\text{L}$
0,495	140,37	0,524	95,8
0,525	95,49	0,493	141,4
0,495	140,37	0,498	135,74
0,528	91,17	0,530	85,07
0,498	135,74	0,531	84,13
0,523	98,39	0,515	125,2
0,539	75,59	0,521	98,50
0,54	74,19	0,495	140,37
0,509	119,0	0,528	91,17
0,533	84,04	0,525	95,49

Exactitud

Tabla VII. Recuperación de yodo en orina a partir de muestras de concentración conocida.

Muestra de orina	Concentración teórica $\mu\text{g}/\text{L}$	Concentración media obtenida $\mu\text{g}/\text{L}$	Recuperación %
1 (n=5)	175	175	100
2 (n=5)	100	111,5	109

Linealidad

Tabla VIII. Recuperación de yodo en orina a partir de distintas diluciones.

Dilución	Concentración teórica $\mu\text{g}/\text{L}$	Concentración obtenida $\mu\text{g}/\text{L}$	Recuperación %
1	500	500	100
1:1,5	336	329	98
1:3	168	164	98
1:6	84	82	97
1:12	48	42	114

El método presenta una elevada linealidad y un límite de detección de yodo en orina de 17 $\mu\text{g}/\text{L}$ (38).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La deficiencia de yodo es un problema de salud pública conocido desde hace muchos años. Numerosas personalidades científicas de España lo vienen denunciando desde hace años y desde los organismos competentes se intentan tomar las medidas necesarias para acabar con esta situación (5).

Periódicamente aparecen datos de diferentes zonas geográficas españolas que demuestran la situación que si bien presentan diferencias de unos lugares a otros, sigue siendo de déficit (5) (39).

Aunque el problema afecta a la mayoría de la población, adquiere la mayor importancia en individuos en los que la repercusión futura es más trascendente, ya que puede ocasionar daños irreversibles (40).

Estudios previos alertan sobre cambios en los parámetros bioquímicos de la función tiroidea y en el volumen tiroideo, durante la gestación, en zonas geográficas consideradas yodosuficientes en comparación con las que no lo son. Además estos parámetros mejoran cuanto más precoz es la suplementación con yodo en las mujeres embarazadas (40) (41). La región de Murcia, ha sido tradicionalmente una zona con deficiencia de yodo (42).

Los resultados del área sanitaria muestran un déficit de yodo en el grupo de gestantes, lo que podría traducirse en un déficit funcional de las madres (hipotiroxinemia). Pese a que el grado de implantación de suplemento de yodo es alto (83,8%), la mediana de la yoduria (92 µg/L) se sitúa claramente por debajo de lo fijado por la OMS, como suficiente para las mujeres gestantes. Estudios recientes, realizados en comunidades autónomas cercanas (comunidad Valenciana) muestran cifras de yoduria similares o incluso menores, 100 µg/L (43), 67,94 µg/L (44) lo que podría demostrar la persistencia del problema.

La medición del yodo en orina es, en este momento, el procedimiento más útil para el diagnóstico de la situación nutricional de yodo, ya que refleja la situación nutricional durante los días anteriores a la medida, mientras que el tamaño de la glándula tiroidea es la consecuencia de lo que ha ocurrido durante los meses o años anteriores (39).

En casos de restricción prolongada de yodo en la dieta antes del embarazo se requiere un periodo, no menor de tres meses, para que se noten los beneficios de la suplementación sobre la mejora de la función tiroidea. Esto probablemente se deba a que en los primeros tres meses la glándula tiroidea materna acumula todo el yodo del que dispone para recuperar las reservas tiroideas antes de aumentar la síntesis y secreción de T_4 (4).

Más preocupante es la deficiencia de yodo asociada a hipotiroxinemia. Los presentes resultados muestran que en el 71% de los casos, las yodurias se sitúan por debajo de 100 µg/L, circunstancia que no se corresponde con

un porcentaje equivalente de T_4L por debajo del límite inferior de la normalidad para la población general, pues todos los valores se encuentran dentro de él. Además, la distribución de las yodurias no se ajusta a una distribución normal, sino que es asimétrica, con un agrupamiento en valores inferiores. Todo ello podría ser un factor de riesgo para el desarrollo neurológico fetal.

Los trastornos por déficits de yodo son muy variables y afectan de forma diferente a cada periodo de la vida; en el feto es donde se dan las mayores alteraciones. El déficit de yodo es importante en la gestación porque, si bien la madre se protege con una síntesis preferente de T_3 en detrimento de la síntesis de T_4 , el feto es dependiente de la T_4L . El déficit de T_4L será crítico sobre todo en los primeros dos trimestres del embarazo, e incluso en casos leves pueden producirse déficits intelectuales y síndrome de hiperactividad, falta de atención, sordera etc (45) (46).

Por ser la ingesta alimentaria la principal fuente de yodo, este estudio intenta conocer los hábitos alimentarios de las mujeres embarazadas, prestando especial interés al consumo de sal yodada así como al de suplementos de yodo, con el fin de comprobar si se cumplen los requisitos impuestos hace unos años por la OMS a las Autoridades Sanitarias de este país, para la erradicación del déficit de yodo (3). Los resultados obtenidos demuestran que hay un alto grado de implantación de la ingesta farmacológica de yodo entre las embarazadas, sin embargo, llaman la atención las bajas yodurias encontradas en este grupo de gestantes, pese a que declararon ingerir estos suplementos. No se tiene información del grado de cumplimiento terapéutico, lo cual podría explicar el alto porcentaje (73%) de estados nutricionales con déficit de yodo grave, leve y moderado.

El consumo de sal yodada en torno al 50% se aleja de las recomendaciones de la OMS según la cual debería ser mayor al 90% (3).

El pescado supone un aporte importante de yodo a la dieta; eso explica la diferencias encontradas entre las gestantes que lo consumen y las que no.

La determinación de TSH en suero es fundamental cuando lo que se quiere es valorar el estado funcional de la glándula tiroidea. Su regulación está basada en la retroalimentación, pequeños cambios en los niveles de tiroxina libre y en la producción de hormonas tiroideas son reflejados fielmente en los niveles de TSH (47), sin embargo en el embarazo entran a formar parte otra serie de factores que tienden a disminuir los valores de TSH en suero, sin considerarse esta situación como patológica, si no como un mecanismo de adaptación (48). Hay autores que postulan que en el primer trimestre gestacional, valores de TSH por encima de encima de 2,5-3 mUI/mL estarían señalando hipofunción tiroidea subclínica subyacente (49) (50). Otros autores, sin embargo, defienden valores mucho más cercanos a la población general entre 4-4,5 mUI/mL (51).

Usando los valores clásicos de TSH en suero para la población general, se podrían estar diagnosticando como sanas, embarazadas con pequeñas elevaciones de la concentración de TSH y de manera inversa sospechar un hipertiroidismo por encontrar valores más bajos de TSH (48) (52).

No se encontraron diferencias en los valores de TSH entre aquellas que tomaban yodo y las que no, pudiendo ser debido al pequeño tamaño muestral. Según otros autores, solo se encuentra el comportamiento esperado en la función tiroidea tras la administración de suplementos yodados en el tercer trimestre (6).

Dado que el primer trimestre de embarazo se acompaña de alteraciones importantes desde el punto de vista metabólico y bioquímico, es importante definir cuáles son los valores poblacionales en mujeres embarazadas en cada trimestre o incluso semana de gestación. Además, debería tenerse en cuenta el área de procedencia, que posiblemente sea la causa por la que estos valores de normalidad no hayan sido consensuados aún, en España, ni tampoco en esta región (53).

Con relación al área sanitaria estudiada se obtienen unos valores provisionales de TSH (1,21-3,59 μ UI/mL) y T₄L (1,01-1,31 ng/dL), correspondientes al primer trimestre de gestación y que aunque se asemejan a los obtenidos en estudios similares (43) (48) posiblemente serán corregidos o no, al completar el estudio, e incrementar el número de gestantes y el método estadístico. Este aspecto será una valiosa información para el clínico, en cuanto a valorar la necesidad de un tratamiento bien sustitutivo, bien anti-tiroideo, diagnosticar enfermedades clínicas o subclínicas, o incluso la necesidad o no de suplementos de yodo, en orden a prevenir los irreversibles daños físicos y mentales y de crecimiento fetal.

Con estos nuevos valores aportados la frecuencia de hipotiroidismo subclínico aumentaría de 8,1% al 16%.

El presente estudio ha sido de gran importancia en el laboratorio de Análisis Clínicos debido a que se ha puesto a punto la técnica de determinación de yodo en orina, no disponible hasta ahora en ninguno de los laboratorios de la Región de Murcia, tras lo cual se podrá implantar en el catálogo de determinaciones disponibles, quedando entonces a disposición de los facultativos que la soliciten.

Por último, se deberá tener en cuenta que la interpretación de los presentes resultados está condicionada por el bajo número de pacientes, ya que el reclutamiento de las gestantes fue menor de lo esperado, debido a que en los correspondientes centros de salud se ha tendido a excluir a la población extranjera por miedo a la falta de cumplimiento de las citas y por falta de comprensión, tanto de la encuesta como del consentimiento informado.

No obstante, se siguen recogiendo muestras de gestantes en el primer trimestre, y ya se cuenta con segundas muestras que corresponden con el segundo trimes-

tre, pues el objetivo es el seguimiento de estas gestantes durante todo su embarazo, llegando incluso a recoger datos en sus futuros hijos en coordinación con el servicio de pediatría del hospital, para realizar un análisis completo y exhaustivo con el fin de obtener conclusiones definitivas.

La información que aportan estos primeros resultados es que el déficit de yodo puede ser un problema sanitario grave en esta región, que al parecer sigue sin corregirse pese a las recomendaciones vigentes requiriendo un esfuerzo tanto de las autoridades sanitarias como del personal sanitario en su práctica diaria. Se concluye que se ha conseguido poner a punto la técnica colorimétrica de Sandell-Kolthoff para la determinación de yodo en orina. El aporte de yodo en el grupo de estudio es insuficiente en base a las yodurias obtenidas. Sería deseable incluir la determinación sistemática de T₄L y TSH en el primer trimestre del embarazo para así poder corregir lo antes posible la disfunción tiroidea para evitar posibles daños en el feto. Se enfatiza en la necesidad de aunar esfuerzos por parte de la administración y el personal sanitario para que se cumplan las recomendaciones de OMS, en cuanto al consumo de sal yodada y otros alimentos que supongan una fuente de yodo.

Referencias bibliográficas

1. Morreale de Escobar G, Escobar del Rey F. El yodo durante la gestación, lactancia y primera infancia. Cantidades mínimas y máximas: de microgramos a gramos. *An Esp Pediatr* 2000; 53 (1): 1-5.
2. Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Declaración de Ponferrada sobre la deficiencia de yodo en la dieta de la población española. *Endocrinol Nutr* 2007; 54(4): 236.
3. Villa L, Donnay S, Iglesias T, Soriguer F, Tortosa F, Torrejón S, *et al.* Evaluación de los hábitos alimentarios relacionados con la ingesta de yodo, el estado nutricional de yodo y disfunción tiroidea en cuatro poblaciones no seleccionadas (Proyecto Tirobus). *Endocrinol Nutr* 2010; 57(9): 407-13.
4. Morreale de Escobar G. Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal development. *Best Prac Res Clin Endocrinol Metab* 2004; 18: 225-48.
5. Millón MC, Soriguer I, Mancha MJ, Garriga R, Muñoz S, González R, *et al.* Comparación de diferentes diagnósticos poblacionales de la deficiencia de yodo (DDY). Prevalencia de bocio endémico en la Axarquía (Málaga). *Endocrinol Nutr* 2000; 47: 260-6.
6. Donnay S. Enfermedades originadas por la deficiencia de yodo En: Yodo y salud en el S XXI. *European Pharmaceutical Law Club*. Ed Médicas S.I 2004; 29: 145-75.
7. Díaz FJ, Delgado E. Déficit de yodo en España: situación actual. *Endocrinol Nutr* 2004; 51: 2-13.
8. Vila L. La deficiencia de yodo en España. Un problema

- pendiente que urge resolver. *Endocrinol Nutr* 2002; 49: 1-4.
9. Glioner D. Feto-maternal repercussions of iodine deficiency during pregnancy. *Ann Endocrinol* 2003; 64 (1): 37-44.
 10. González MC, Fernandez M, Diez A, Delgado M, Garcia L, Díaz F. Bocio, función tiroidea y excreción de yodo en gestantes de la zona del Bierzo. *Endocrinol Nutr* 2002; 49 (9): 289-92.
 11. Castaño MA, Díaz J, Paredes F. *Bioquímica Clínica: De la patología al laboratorio*. 1ª ed. Madrid: Ergon; 2008: p. 277-291.
 12. Foz Sala M, Villardel-Latorre A, Godoy Arnó L. *Endocrinología*. A.von Domarus, P. Farreras Valentí, C.Rozman. Farreras-Rozman *Medicina Interna*. 13ª ed. Barcelona: Elsevier; 1996: p. 2053-2097.
 13. González Hernandez A. *Hormonas tiroideas. Principios de Bioquímica Clínica y Patología Molecular*. Barcelona: Elsevier; 2010: p. 289-300.
 14. Espada M. La medición de yodo en la orina: Revisión de las técnicas. *Endocrinol Nutr* 2008; 55 supl 1: 37-42.
 15. Arrizabalaga JJ. Nutrición y yodo. Prevención y control de los trastornos causados por la deficiencia de yodo. European Pharmaceutical Law Group. *Yodo y salud en el siglo XXI*. Madrid: Médica; 2004: p 217-71.
 16. Hatten ME. Riding the glial monorail: a common mechanism for glial guided neuronal migration in different regions of the developing mammalian brain. *Trends Neurosci* 1990; 13: 179-84.
 17. Brent GA. Función tiroidea materna: interpretación de las pruebas de función tiroidea en el embarazo. *Clin Obstet Ginecol* (ed. Español) 1997; 40: 3-15.
 18. Burrow GN. Thyroid status in normal pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 274-5.
 19. Glioner D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev* 1997; 18: 404-27.
 20. Glioner D. Maternal and fetal impact of chronic iodine deficiency. *Clin Obstet Gynecol* 1997 ; 40 (1): 102-16.
 21. Abalovich M, Amino N, Barbour L, Roda HC, Leslie J, Glioner D, *et al*. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: S1-S47.
 22. Nader S. Thyroid disease and other endocrine disorders in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2004; 31: 257-85.
 23. Morreale G, Obregon MJ, Escobar del Rey F. Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004; 18: 225-48.
 24. Thorpe-Beeston JG, Nicolaidis KH, Felton CV, Butler J, McGregor AM. Maturation of the secretion of the thyroid hormones in the fetus. *N Engl J Med* 1991; 324: 352-6.
 25. Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med* 1994; 331: 1072-8.
 26. Mortimer RH, Galligan. JP, Cannel GR. Maternal to fetal thyroxine transmission in the human term placenta is limited by inner ring deiodination. *J Clin Endocrinol* 1996; 81: 2247-9.
 27. Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Escobar del Rey F. Role of thyroid hormone during early brain development. *Eur J Endocrinol* 2004; 151: 25-37.
 28. Barbel P, Obregon MJ, Bernal J, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Iodine supplementation during pregnancy: a public health challenge. *Trends Endocrinol Metab* 2007; 18: 338-43.
 29. Morreale de Escobar G. Yodo y embarazo. Yodo y salud en el siglo XXI. 1ª ed. Madrid: Mayo. 2004; p.105.
 30. Ausó E, Lavado R, Cuevas E, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G, Barbel PA. Moderate and transient deficiency of maternal thyroid function and the beginning of fetal neocortico genesis alters neuronal migration. *Endocrinology* 2004; 145: 4037-4047.
 31. Morreale de Escobar, Escobar del Rey F. Metabolismo de las hormonas tiroideas y del yodo en el embarazo. Razones experimentales para mantener una ingesta de yodo adecuada en la gestación. *Prog Obstet Ginecol* 2007; 50 (supl 2): 21-34.
 32. Obregon MJ, Calvo RM, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Ontogenesis of thyroid function and interactions with maternal function. *Endocr Dev* 2007; 10: 86-98.
 33. Ares S, Escobar-Morreale HF, Quero J. Neonatal hypothyroxinemia: Effects of iodine intake and premature birth. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1.704-12.
 34. Neale D, Burrow G. Thyroid disease in pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004; 31: 893-905.
 35. Ibrahim M, Sinn J, McGuire W. Iodine supplementation for the prevention of mortality and adverse neurodevelopmental outcomes in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*.2006 ; 19 (2): Report n° CD005253.
 36. Glioner D, Delange F. The potential repercussions of maternal, fetal and neonatal hypothyroxinemia on the progeny. *Thyroid* 2000; 10 (10): 871-87.
 37. Springer D, Zima T, Limanova Z. Reference intervals in evaluation of maternal thyroid function during the first trimester of pregnancy. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 791-7.
 38. Pino S, Fang S-L, Lewis E. Ammonium persulfate: a safe alternative oxidizing reagent for measuring urinary iodine. *Division of Endocrinology, University of Massachusetts Medical School* 1995; 42 (2): 239- 43.
 39. Soriguer F, García-Fuentes E, Rojo G, Oliveira G, Garriga M. J, Tinahones S, *et al*. Protocolo para el estudio de trastornos debidos a la deficiencia nutricional de yodo. *Endocrinol Nutr* 2005; 52 (3): 105-24.
 40. Glioner D, De Nayer P, Delengue F, Lemone M. A randomized trial for the treatment of mild iodine deficiency during pregnancy: maternal and neonatal effects. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 258-69.
 41. Glioner D. Potential consequences of maternal hypothyroidism on the offspring: evidence and implications. *Horm Res* 2001; 55:109-14.
 42. Serrano S, Tebar J, Hernández M, Valdés M, Escobar del Rey F, Bocio endémico y déficit de yodo en la Comuni-

- dad Autónoma de la Región de Murcia. *Endocrinología* 1993; 40: 223-7.
43. Peris B, Calvo F, Tenias JM, Merchante A, Presencia G, Miralles F. Embarazo y déficit de yodo. Situación actual. *Endocrinol Nutr* 2009; 56(1): 9-12.
 44. Bonet MP, Aztieznar MB, Fuentes MI, Plaza C. Concentraciones de yodo en mujeres embarazadas sanas. *Enferm Clin* 2007; 17 (6): 293-301.
 45. Santiago P, Berrio M, Olmedo P, Velasco I, Sánchez B, García E, *et al.* Valores de referencia de hormonas tiroideas en la población de mujeres gestantes de Jaén. *Endocrinol Nutr* 2010; 181: 20-6.
 46. Mansourian AR. Thyroid function test during first-trimester of pregnancy: a review o literature. *Pak J Biol Sci* 2010; 13(14): 664-73.
 47. Ross DS. Serum thyroid stimulating hormone measurement for assessment of thyroid function and disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30: 245-64.
 48. Goodwin TM, Montoro M, Mestman JH, Pekary AE, Hershman JM. The role of chorionic gonadotrophin in transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 1333-7.
 49. Baloch Z, Sarshar A, Nafarabadi M, Ghazi A, Kimiajar M. Guideline Committee, National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 2003; 13: 126.
 50. Spencer CA, Hollowel JG, Kazarosyan M, Braverman LE, NHANES III: TSH-TPO Ab relationship desmotrate that TSH upper reference limits may be Skewed by occult thyroid. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4236-40.
 51. Papi G, Uberti FD, Betterle C, Carani C, Pearce FN, Braverman LE, *et al.* Subclinical Hypothyroidism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2007; 14: 197-208.
 52. Glinoeer D, De Nayer P, Delange F, Lemone M, Toppet V, Spehl MA. randomized trial for the treatment of mild iodine deficiency during pregnancy: maternal and neonatal effects. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 258-69.
 53. Su PV, Huang K, Hao JH, Xu YQ, Yan SQ, Li T, *et al.* Maternal thyroid function in the first 20 weeks of pregnancy and subsequent fetal and infant development: A prospective population based cohort study in china. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (10): 3234-41.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

Sayán, O. C. (2015). Resistencia a la insulina y altura. *An Fac Med*, 76(6), 181–186.

Resistencia a la insulina y altura

Resistance to insulin and high altitude

Oscar Castillo Sayán¹

¹ Miembro Investigador Permanente, Instituto Nacional de Biología Andina, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.

Resumen

En el presente artículo se describe las características iniciales que permitieron conocer la resistencia a la insulina. Así mismo, se muestra los estudios realizados en sujetos nativos de altura, o sea sometidos a hipoxia crónica, quienes presentan menor glicemia basal y posprandial, sin diferencias en la insulinemia en comparación con nativos de nivel del mar. Esta misma diferencia se aprecia en la menor incidencia de diabetes mellitus en la altura. Finalmente se presenta estudios realizados en sujetos nativos de nivel del mar sometidos a hipoxia aguda natural y en hipoxia intermitente en cámara hipobárica.

Palabras clave: Hipoxia, resistencia a la insulina, cámara hipobárica, altura.

Abstract

In this article initial characteristics allowing knowledge of insulin resistance are described. High altitude dwellers show lower basal and postprandial glycemia and no differences in insulinemia compared with sea level dwellers. Incidence of diabetes mellitus is lower at high altitude. Finally studies in sea level residents under both acute natural hypoxia and simulated hypobaric chamber-intermittent hypoxia are presented.

Keywords: Hypoxia, insulin resistance, hypobaric chamber, high altitude.

An Fac med. 2015;76(2):181-6 / dx.doi.org/10.15381/anales.v76i2.11145

La descripción de resistencia a la insulina se remonta al año 1936, cuando Himsworth⁽¹⁾ observó la respuesta a la insulina en pacientes diabéticos y la clasificó en dos grupos: uno sensible a la insulina y otro insensible a la insulina, o sea con resistencia a la insulina.

Los pacientes con sobrepeso u obesidad suelen presentar hiperinsulinismo y resistencia a la insulina, mostrando signos clínicos tales como acantosis nigricans localizada a nivel cervical, axilar o en la región inguinal. Este hallazgo clínico nos permite sospechar la presencia de resistencia a la insulina.

A pesar de generarse niveles elevados de insulina, no se observa los efectos biológicos característicos en los órganos blanco, como el músculo, grasa, hígado. Actualmente, incluso se ha observado deficiencia del efecto biológico a nivel del sistema nervioso central⁽²⁾.

El efecto biológico de la insulina más estudiado ha sido su acción en el metabolismo de la glucosa.

En los estudios iniciales de pacientes con obesidad se observó el incremento en las concentraciones de insulina (hiperinsulinismo) y disminución de los receptores celulares de insulina, tanto en cantidad como en su afinidad por la insulina. Cuando estos pacientes fueron sometidos a terapia con dieta, ejercicios, fármacos, y se lograba la reducción ponderal, los niveles de insulina disminuían y la cantidad de receptores se normalizaban; así también recuperaban su afinidad por la insulina^(3,4).

En los pacientes diabéticos de tipo 1, la resistencia a la insulina no es un factor determinante, como sí lo es en los pacientes de diabetes mellitus de tipo 2, siendo el factor primordial en ellos la deficiencia severa de insulina⁽²⁾.

La resistencia a la insulina se presenta en las etapas iniciales de las alteraciones del metabolismo de la glucosa. Desde el estadio de prediabetes, o sea en la etapa de glicemia alterada en ayunas e intolerancia a la glucosa, la hiperglicemia posprandial se presenta como manifestación inicial asociada al hiperinsulinismo. Lamentablemente, desde estas etapas previas al diagnóstico de diabetes mellitus ya se evidencian daños a nivel de los grandes vasos, la denominada macroangiopatía⁽⁵⁾.

Cuando ocurre la deficiencia progresiva de insulina por el daño ya existente de la célula beta pancreática asociada a la resistencia a la insulina, se produce la hiperglicemia en ayunas manifiesta, diagnosticándose la diabetes mellitus de tipo 2, la cual puede presentarse con o sin sintomatología clínica⁽⁶⁾.

A continuación vamos a desarrollar el tema revisando la literatura nacional e internacional, en primer lugar relacionada a estudios realizados en nativos de altura o sea expuestos a hipoxia crónica, luego diabetes mellitus y altura, sensibilidad a la insulina en hipoxia aguda y finalmente sensibilidad a la insulina en hipoxia simulada en cámara hipobárica.

GLICEMIA Y SENSIBILIDAD A LA INSULINA EN HIPOXIA CRÓNICA

Desde el año 1936 se ha comunicado que los sujetos normales nativos de altura presentan una glicemia basal menor que los sujetos normales nativos de nivel del mar⁽⁷⁻⁹⁾; este hallazgo ha sido corroborado por otros investigadores⁽¹⁰⁻¹⁵⁾. En 1970, Garmendia⁽¹⁵⁾ realizó determinaciones de insulina utilizando el método radioinmunoanalítico (RIA), no hallando diferencias significativas entre ambos grupos en las concentraciones basales o durante la prueba de tolerancia a la glucosa oral.

Estudios realizados usando la prueba de tolerancia oral a la glucosa en sujetos de altura han encontrado además de una glicemia menor que los sujetos de nivel del mar, una mayor utilización periférica de la glucosa. Con la finalidad de evitar el factor intestinal presente en la administración de la glucosa por vía oral, se realizó la prueba de tolerancia a la glucosa por vía intravenosa, observándose también un descenso más rápido de la glicemia en los sujetos de altura, lo cual fue interpretado como una mayor utilización periférica de la glucosa⁽¹²⁾.

Picón Reateguá⁽¹³⁾ estudió la respuesta a la prueba de tolerancia a la insulina. Utilizó 0,1 unidades de insulina libre de glucagón por kg de peso, hallando una mayor utilización de la glucosa en los sujetos nativos de altura.

En el año 2007⁽¹⁶⁾ publicamos el monitoreo continuo de la glucosa durante 12 horas utilizando el *Glucosensor Unitec Ulm* (fabricado en la Universidad de Ulm, Alemania, bajo la direc-

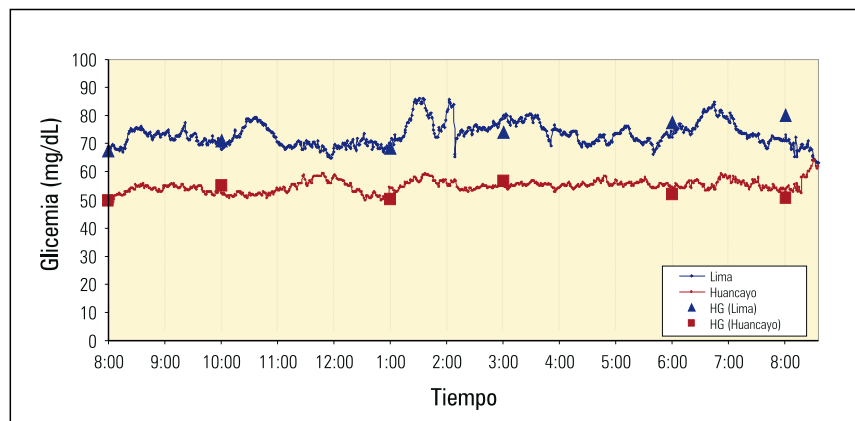


Figura 1. Monitoreo de la glucosa durante 12 horas a nivel del mar (Lima, 150 m) versus altura (Huancayo, 3 200 m). HG = controles de glicemia capilar.

ción del Prof. Ernst Pfeiffer). Se estudió 2 grupos: uno de altura (Huancayo 3 200 m.s.n.m) y el otro a nivel del mar (Lima, 150 m.s.n.m). El nivel promedio de glicemia en la altura fue 52,4 mg/dL versus 73 mg/dL a nivel del mar. Los niveles de glicemia durante todo el monitoreo fueron siempre menores en la altura (figura 1). No se halló diferencias significativas en los niveles de insulinemia entre ambos grupos.

El hecho de encontrar una menor glicemia en los sujetos de altura y no diferencias en los niveles de insulina sugiere la existencia de una mayor sensibilidad a la insulina en la altura. Todos estos estudios mencionados han sido realizados en sujetos nativos o residentes en altura, o sea en sujetos sometidos a hipoxia hipobárica crónica.

Es importante recordar que existen otros factores que podrían estar influenciando estos efectos metabólicos, tales como el frío, los rayos ultravioleta, étnicos, genéticos. Hay reportes controversiales en relación a los cambios metabólicos antes mencionados en otros lugares de altura similares a la nuestra, los cuales ya han sido revisados⁽¹⁷⁾.

Se conoce que la hipoxia y la actividad física (contracción muscular) incrementan la sensibilidad a la insulina. Hay comunicaciones de estudios in vitro que demuestran que cuando el tejido muscular es sometido a condiciones de hipoxia se genera una mayor producción

de transportadores de glucosa (GLUT 4) y se estimula su translocación^(18,19). Este efecto producido por la hipoxia se postula que sería realizado a través de un mecanismo mediado por la presencia de calcio y no por la insulina⁽²⁰⁾.

Gamboa⁽²¹⁾ realizó estudios in vitro en tejido muscular de ratones sometidos a hipoxia crónica, demostrando incremento de la captación de glucosa por el tejido muscular, sin producción incrementada de los transportadores de glucosa GLUT 4.

En 1998 utilizamos el método del 'clampeo de la glucosa' descrito por De Fronzo⁽²²⁾, en la modalidad de clampeo hiperglicémico a 40 mg/dL. Estudiamos dos grupos de sujetos: 30 a nivel mar en Lima (150 m.s.n.m) y 18 en la altura, en Cusco (3 395 m.s.n.m). Los niveles basales de glicemia fueron menores en los sujetos de altura. La utilización de glucosa fue mayor en los sujetos de altura y el índice de sensibilidad insulínica fue 5,23 mg/kg/min en la altura y 3,93 mg/kg/min a nivel del mar. O sea, se apreció una menor resistencia a la insulina en la altura⁽²³⁾.

Villena⁽²⁴⁾ realizó un estudio en varones residentes en Cerro de Pasco (4 200 m.s.n.m). Usó la prueba de tolerancia a la glucosa por vía intravenosa utilizando el modelo mínimo simplificado de Bergman⁽²⁵⁾. Obtuvo un índice de sensibilidad a la insulina (ISI) mayor en los sujetos de altura en comparación con el

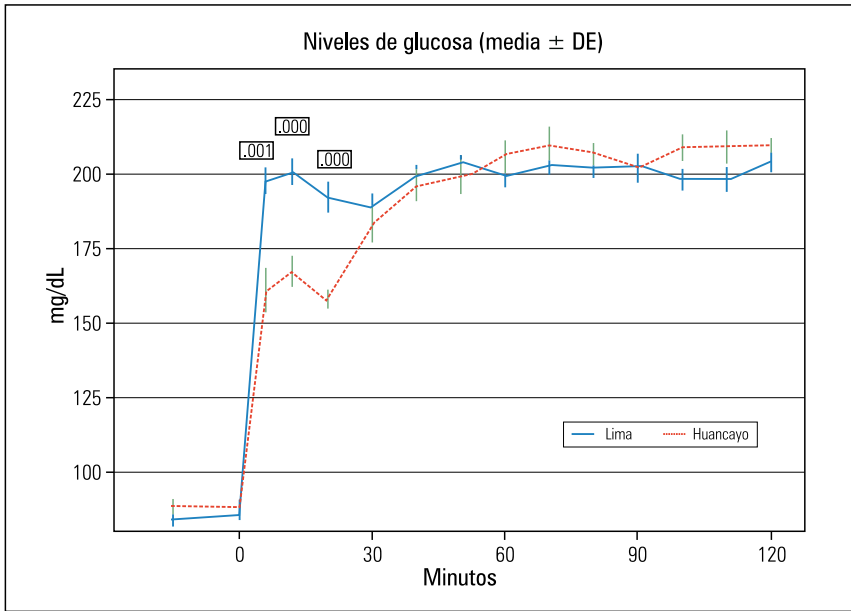


Figura.2. Variaciones de la glucosa durante el clampeo hiperglicémico a 125 mg/dL a nivel mar (Lima 150 m) y en la altura (Huancayo 3 200 m).

nivel del mar ($11,51 \pm 5,5 \times 10^{-4} \text{ min}^{-1}$ (mU/L) versus $6,9 \pm 3,5 \times 10^{-4} \text{ min}^{-1}$ (mU/L), respectivamente).

Torres ⁽²⁶⁾, en 2002, utilizando el clampeo euglicémico hiperinsulinémico en 19 sujetos sanos de nivel de altura de Huancayo (3 200 m.s.n.m) y 10 a nivel del mar en Lima (150 m.s.n.m), edades entre 20 y 30 años, encontró menor glicemia basal y mayor utilización de la glucosa en los sujetos de altura.

En 2010 ⁽²⁷⁾ realizamos el clampeo hiperglicémico a 125 mg/dL en 6 sujetos de altura, en Huancayo (3 200 m.s.n.m), y 11 en Lima (150 m.s.n.m). El mayor consumo de glucosa se produjo a los 20, 30, 40 y 50 minutos y el índice de sensibilidad insulínica fue 15,3 mg/kg/min en la altura y 10,8 mg/kg/min en Lima. En ese estudio observamos la respuesta rápida de insulina, la cual fue menor en los sujetos de altura a los 10, 15 y 20 minutos luego de la

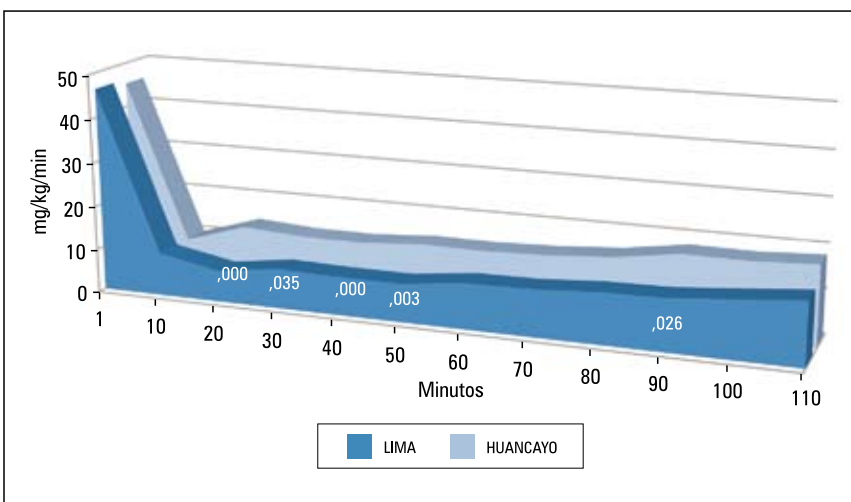


Figura 3. Mayor consumo de glucosa durante el clampeo hiperglicémico a 125 mg/dL en el grupo de altura (Huancayo 3 200m).

administración de glucosa. O sea que la mayor utilización de la glucosa se consiguió con menores niveles de insulina, lo cual podría interpretarse como una mayor sensibilidad a la insulina en los sujetos de altura. Ver figuras 2 y 3.

ALTURA Y DIABETES

Diversos estudios nacionales han encontrado una menor prevalencia de diabetes mellitus de tipo 2 en los pobladores de altura, siendo cada vez menor la prevalencia a medida que la altura es mayor. En 1966, Rutte ⁽²⁸⁾, en su tesis de Bachiller, mostró una prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en Lima (150 m.s.n.m) de 0,49%, Tarma (3 100 m.s.n.m) 0,056%, Huancayo (3 300 m.s.n.m) 0,067% y Cerro de Pasco (4 200 m.s.n.m) 0,019%. Solís ⁽²⁹⁾ halló en 1979 en Lima 0,9%, Huancayo (3 300 m.s.n.m) 0,21%, Puno (3 800 m.s.n.m) 0,09% y Cerro de Pasco (4 200 m.s.n.m) 0,05%. Seclén ⁽³⁰⁾, en 1999, comunicó en Lima 7,6% y en Huaraz (3 052 m.s.n.m) 1,3%.

Datos acerca de la diabetes mellitus en Bolivia proporcionados por Barcelo ⁽³¹⁾ nos muestran la siguiente prevalencia realizada en 1998: Santa Cruz (437 m.s.n.m) 10,7%, Cochabamba (2 553 m.s.n.m) 9,4%, La Paz (3 649 m.s.n.m) 5,7% y El Alto (4 500 m.s.n.m) 2,7%. Aschner ⁽³²⁾ presentó un informe brindado por Seclén (PERUdiab), el cual muestra que la prevalencia de diabetes en la población urbana de la costa del Perú era 8,2% y la población en la región suburbana de altura, 4,5%.

En 2014, Woolcott ⁽³³⁾ encontró asociación inversa entre la diabetes y altitud en una población adulta de los Estados Unidos.

La menor glicemia hallada en los sujetos de altura y la mayor utilización de la glucosa parecería tener relación con esta menor prevalencia. La fisiopatología no está esclarecida hasta la actualidad. Un factor que podría intervenir se cree sería la hipoxia hipobárica, característica ambiental a la cual están sometidos los residentes de altura.



Figura 4. Cámara hipobárica ubicada en el Instituto Nacional de Biología Andina, propiedad de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.

SENSIBILIDAD A LA INSULINA EN HIPOXIA AGUDA

Puchulú⁽³⁴⁾, en 1994, realizó un estudio de exposición aguda en altura natural. Ocho sujetos sanos normales residentes en alturas menores de 1 000 m, 4 varones y 4 mujeres, llevados a 3 750 m.s.n.m, en la provincia de Salta, Argentina, fueron sometidos a la prueba de tolerancia oral a la glucosa (100 g) y la prueba de tolerancia a la insulina, con 0,1 UI/kg de insulina regular, por vía intravenosa, en las primeras 48 horas de la llegada a la altura. Las determinaciones basales de glicemia y post sobrecarga de glucosa fueron menores en la altura. Los valores de insulina no mostraron diferencias significativas. La caída de la glicemia luego de la aplicación intravenosa de insulina fue más pronunciada en la altura. Concluyó que la altura indujo a una acción insulínica más eficiente y por lo tanto un descenso más marcado de la glicemia. Debido a ello se sugiere la disminución de la dosis de insulina cuando los pacientes diabéticos se desplacen a la altura para evitar el posible riesgo de hipoglicemia.

En 1997, Larsen⁽³⁵⁾ estudió 8 sujetos normales, de 27 ± 1 años, durante 7 días en la montaña Monte Rosa, Italia (4 559 m.s.n.m). Utilizó el clampeo euglicémico hiperinsulinémico basal, a los 2 y a los 7 días de permanencia en la altura. Obtuvo un incremento de la

glicemia y de la insulinemia luego de 2 días de permanencia, y también una disminución de la acción insulínica en el día 2, lo cual interpretó como un fenómeno de resistencia insulínica periférica transitoria, ya que al día 7 los niveles de glicemia e insulinemia se normalizaron.

En el año 2010, Mackenzie⁽³⁶⁾ realizó un estudio con 8 pacientes diabéticos de tipo 2. Fueron sometidos a periodos de 60 minutos, en diferentes estados: normoxia en reposo, hipoxia en reposo, normoxia en ejercicio e hipoxia en ejercicio. Posteriormente, se les realizó una prueba intravenosa de tolerancia a la glucosa, para evaluar la sensibilidad a la insulina y la función de la célula beta. Demostró que la hipoxia indujo mejoría de la tolerancia a la glucosa, lo cual atribuyó a una mejor sensibilidad a la insulina y que el ejercicio tuvo un efecto aditivo a la sensibilidad a la insulina. Además, la respuesta aguda de insulina a la glucosa fue reducida durante la hipoxia versus el estado de normoxia ($p=0,014$). Estos resultados fueron muy similares a los hallados por nosotros en residentes habituales de altura⁽²⁷⁾.

En 2003, Wen-Chih Lee⁽³⁷⁾ evaluó un total de 28 sujetos sanos, de 18 a 43 años, los separó en 2 grupos: uno sedentario (9), de $36 \pm 6,5$ años, y uno no sedentario, montañistas profesio-

nales (19) de $35 \pm 5,9$ años. Se realizó pruebas de tolerancia oral a la glucosa a nivel del mar y luego de 3 días de permanencia en la altura. El grupo sedentario, luego de 3 días de exposición a una altura de 2 400 m.s.n.m., presentó menores niveles de glicemia a los 50 y 80 minutos después de la toma de glucosa. El grupo no sedentario mostró menores niveles de glicemia que el grupo sedentario en el estudio a nivel del mar. Este mismo grupo tuvo menores niveles de glicemia luego de los 3 días de exposición a la altura a 3 200 y 4 000 m.s.n.m.

SENSIBILIDAD A LA INSULINA EN HIPOXIA SIMULADA INTERMITENTE EN CÁMARA HIPOBÁRICA

Se conoce que la prevalencia de la diabetes mellitus, enfermedad coronaria e hipertensión arterial es menor en los sujetos de altura^(28-30,38,39). Desde el año 1990, E Marticorena⁽⁴⁰⁻⁴³⁾ realizó estudios del efecto de la hipoxia natural, y posteriormente la hipoxia intermitente simulada en cámara hipobárica, en pacientes coronarios, los que ya habían sido sometidos a terapia quirúrgica habitual y no se les podía ofrecer otra opción terapéutica. En ellos utilizaba como terapia alternativa la hipoxia simulada.

Este programa de rehabilitación consistía en 12 sesiones semanales en cámara hipobárica. Desde las primeras semanas observó una elevación significativa de la concentración del óxido nítrico. Este factor vasodilatador se mantuvo elevado en relación al valor basal hasta 3 meses luego de haber concluido las 12 sesiones en cámara.

Analizando estos hallazgos obtenidos en el área cardiológica con esta metodología de hipoxia simulada y conociendo que la hipoxia estimula la generación y translocación de los transportadores de glucosa GLUT 4, en el año 2002⁽⁴⁴⁾ desarrollamos un proyecto piloto, cuyo objetivo fue determinar si la hipoxia aguda en cámara hipobárica podría producir cambios en la glicemia

y en la sensibilidad a la insulina en sujetos sanos, obesos y diabéticos de tipo 2.

Se estudiaron 13 varones residentes a nivel del mar, 5 normales, 4 obesos y 4 pacientes diabéticos de tipo 2. Fueron sometidos a 2 pruebas de tolerancia a la insulina⁽⁴⁵⁾ con 0,1 UI/kg de insulina cristalina. La primera a nivel del mar y la segunda en la cámara hipobárica, a una altura simulada de 3 200 m, en la cámara de la Fuerza Aérea del Perú, Hospital Las Palmas. Seguimos el siguiente protocolo: en las 2 primeras horas se hizo ascenso hasta la altura programada 3 200 m, donde se permaneció por 1 hora (en la cual se realizó la segunda prueba de tolerancia a la insulina) y finalmente el descenso en una hora. En los sujetos normales y obesos se obtuvo una menor glicemia basal en la altura simulada en cámara, 72 vs. 46,9 mg/dL y 75 vs. 59,5 mg/dL, respectivamente. En relación al índice de sensibilidad insulínica (ISI), se incrementó significativamente solo en el grupo de obesos, de 0,28 a 0,41.

Es importante recordar que en este piloto solamente realizamos una sesión en cámara, a diferencia del programa del Dr. Marticorena (12 sesiones).

En el año 2010, Kelly⁽⁴⁶⁾ estudió 8 jóvenes sanos (5 varones y 3 mujeres; 26 ± 2 años) a los que sometió a prueba de tolerancia oral a la glucosa 75 g, la primera a nivel del mar (362 m) y la segunda en cámara hipobárica (4 300 m). Los valores de glicemia durante la prueba fueron significativamente menores a los 30 y 60 minutos en la cámara hipobárica. La utilización de la glucosa fue mayor a nivel de la altura simulada. No hubo diferencia en los niveles de insulina y péptido C. La sensibilidad a la insulina evaluada por el método HOMA-IR no mostró diferencias entre ambos niveles de altura. El lactato y la epinefrina se incrementaron. Los niveles de leptina disminuyeron en la altura, hallazgo muy similar al encontrado por nuestro grupo. Al medir los niveles de leptina en sujetos residentes habituales de altura, mostraron una relación inversa con los niveles de altura⁽⁴⁷⁾.

Con estos resultados del piloto, en el año 2011⁽⁴⁸⁾ diseñamos otro protocolo, el cual consideraba 4 sesiones en cámara hipobárica. Estudiamos 25 sujetos: sanos (8), obesos (5) y diabéticos de tipo 2 (12). Se programó 1 sesión semanal por 4 semanas; utilizamos la cámara hipobárica del Instituto Nacional de Biología Andina, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos (figura 4).

El protocolo incluía evaluación clínica y muestra de sangre venosa para determinaciones de glicemia, insulina, hemoglobina, colesterol, triglicéridos, HDLc, LDLc, HbA_{1c}, antes del ingreso a la cámara y luego al final de la cuarta sesión de cámara. Se calculó la sensibilidad a la insulina utilizando el método HOMA-IR y QUICKI y la secreción de insulina con el HOMA %B. Los resultados mostraron incremento de la sensibilidad a la insulina en los sujetos sanos, al evaluarse el HOMA-IR y QUICKI:

- HOMA-IR: $3,17 \pm 0,49$ a $1,64 \pm 0,28$, $p = ,007$
- QUICKI: $0,55 \pm 0,25$ a $0,66 \pm 0,28$, $p = ,008$

En el grupo de obesos, la sensibilidad a la insulina mejoró con la prueba QUICKI.

- QUICKI: $0,49 \pm 0,38$ a $0,59 \pm 0,15$, $p = ,008$

La secreción de insulina disminuyó significativamente en el grupo de sanos.

- HOMA%B: $140,92 \pm 22,30$ a $77,80 \pm 14,64$, $p = ,008$

Conclusión: la hipoxia simulada intermitente en cámara hipobárica a 3 200 m durante 4 semanas produjo mejoría de la sensibilidad a la insulina en sujetos normales y obesos. Asimismo, ocasionó disminución de la secreción de insulina en los controles sanos. En el grupo de obesos y diabéticos de tipo 2 se apreció la tendencia a disminuir la secreción de insulina, sin llegar a ser significativa.

Los estudios iniciales realizados por nuestro grupo confirmaron el hallazgo de una menor glicemia y una mayor utilización de la glucosa en sujetos nativos residentes de altura mayor de 3 000 m, utilizando la metodología del clampeo de la glucosa.

En nuestro último estudio de clampeo hiperglicémico, nos llamó la atención el hecho de no encontrar diferencias en la glicemia basal entre ambos grupos nivel del mar y de altura. Lo que sí persistió fue la mayor utilización de la glucosa en los sujetos de altura.

Es importante hacer notar que la población estudiada por nosotros ha sido casi totalmente población urbana de Cusco y Huancayo. Esto en referencia a que en la actualidad los hábitos alimentarios en ellas han cambiado y se asemejan a los de la costa. Asimismo, la limitada actividad física hace posible que estos dos factores condicionen la progresión hacia el sobrepeso y obesidad. Lamentablemente, estos factores que están íntimamente relacionados con el desarrollo de la diabetes mellitus podrían en el futuro cambiar la prevalencia de diabetes en las poblaciones de altura.

En relación al uso de la hipoxia intermitente en cámara hipobárica para mejorar la sensibilidad a la insulina o disminuir la resistencia a la insulina en sujetos obesos y diabéticos de tipo 2, los resultados hasta el momento son alentadores, pero de ninguna manera concluyentes. Se requieren estudios con mayor número de sujetos y de sesiones de exposición a la hipoxia.

AGRADECIMIENTOS

A todos los colaboradores de los trabajos realizados cuyos nombres figuran en las publicaciones presentadas. Asimismo a la Fundación Alexander von Humboldt, Bonn, Alemania, Fundación Instituto Hipólito Unanue y Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú, por su valioso apoyo en las investigaciones citadas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Himsworth HP. Diabetes mellitus. Its differentiation into insulin sensitivity and insulin insensitivity types. *Lancet*. 1936;1:127-30.
- De Fronzo RA. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of the type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009;58:773-95.
- Garmendia F. Relación de la resistencia a la insulina con la obesidad, diabetes, hiperlipoproteiniemia e hipertensión arterial. *Rev Med Peruana*. 1996;68:38-40.
- Freidenberg GR, Reichart D, Olefsky JM, Henry RR. Reversibility of defective adipocyte insulin receptor kinase activity in non-insulin dependent diabetes mellitus: of effect loss. *J Clin Invest*. 1988;82:1398.
- Beck-Nielsen H, Groop LC. Metabolic and genetic characterization of prediabetes states. *J Clin Invest*. 1994;5:1714-21.
- Inzucchi S. Diagnosis of diabetes. *N Engl J Med*. 2012;367:542-50.
- Forbes WH. Blood sugar and glucose tolerance at high altitudes. *Am J Physiol*. 1936;116(2):309-16.
- San Martín MS. Distribución de la glucosa sanguínea y su variación con el cambio de altitud. *An Fac Ciencias Médicas*. 1940;23:312.
- Monge CC. Glucosa, ácido láctico y ácido pirúvico a nivel del mar y en la altura. *An Fac med*. 1949;32:11.
- Picón-Reategui E. Studies on the metabolism of carbohydrates at sea level and high altitudes. *Metabolism*. 1962;11:1148.
- Calderón R, Llerena L. Carbohydrate metabolism in people living in chronic hypoxia. *Diabetes*. 1965;14:100.
- Picón-Reategui E. Intravenous glucose tolerance test at sea level and at high altitudes. *J Clin Endocrinol Metab*. 1963;23:1256.
- Picón-Reategui E. Efecto de exposición crónica a la altura sobre el metabolismo de los hidratos de carbono. *Arch Inst Biol Andina*. 1966;1:255.
- Picón-Reategui E, Buskirk ER, Baker PT. Blood glucose in high altitude natives and during acclimatization to altitude. *J Appl Physiol*. 1970;29:560.
- Garmendia F, Torres J, Tamayo R, Urdanivia E. Aportes al conocimiento de la glicemia de altura. *Arch Inst Biol Andina*. 1972;5(1):51.
- Castillo O, Woolcott O, Gonzales E, Tello V, Tello L, Villarreal C, Méndez N, Damas L, Florentini E. Residents at high altitude show a lower glucose profile than sea level residents throughout 12-hour blood continuous monitoring. *High Alt Med Biol*. 2007;8(3):307-11.
- Woolcott O, Castillo O. Metabolismo de la glucosa en el habitante de la altura: replanteando evidencias. *Arch Biol Andina*. 2008;14(1):51-62.
- Cartee GD, Douen AG, Ramlal T, Klip A, Holloszy JO. Stimulation of glucose transport in skeletal muscle by hypoxia. *J Appl Physiol*. 1991;70:1593-600.
- Lund S, Holman GD, Schmitz O, Pedersen O. Contraction stimulates translocation of glucose transporter GLUT4 in skeletal muscle through a mechanism distinct from that of insulin. *Proc Natl Acad Sci*. 1995;92:5817-21.
- Zierath JR, Tsao T, Stenbit AE, Ryder JW, Galuska D, Charron MJ. Restoration of hypoxia-stimulated glucose uptake in GLUT4-deficient muscles by muscle-specific GLUT4 transgenic complementation. *J Biol Chem*. 1998;273(33):20910-5.
- Gamboa JL, Garcia-Cazarin ML, Andrade FH. Chronic hypoxia increases insulin-stimulated glucose uptake in mouse soleus muscle. *Am J Physiol Integr Comp Physiol*. 2011;300(1):R85-R91.
- De Fronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique. A method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol*. 1979;237:E214-E23.
- Castillo O, Alzamora J, Capatinta C, Ugarte N, Tello L. Insulin sensitivity at high altitude. IV European Congress of Endocrinology. Sevilla, España, del 9 al 13 de mayo, 1998.
- Villena J. Cambios metabólicos en la hipoxia crónica. *Acta Andina*. 1998;7(2):95-103.
- Bergman RN, Ider YZ, Bowden CR, Cobelli C. Quantitative estimation of insulin sensitivity. *Am J Physiol*. 1979;236(6):E667-77.
- Torres J, Castillo O, Woolcott O, Iturrizaga R, Florentini E, Damas L. Sensibilidad a la insulina en altura y a nivel del mar. V World Congress on Mountain Medicine and High Altitude Physiology, Barcelona, España, April 18-22, 2002.
- Castillo O, Oré R, Sandoval M, Oriondo R, Valdivieso R, Durand J, Woolcott O, Tello L, Florentini E. Insulin response in healthy residents in high altitude. VIII World Congress on High Altitude Medicine and Physiology. Arequipa, August 8-12, 2010.
- Rutte CA. Contribución al aspecto clínico y epidemiológico de la diabetes mellitus. Tesis de Bachiller, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima 1966.
- Solís J, Guerra-García R. Prevalencia de diabetes mellitus en hospitalizados de las grandes alturas. *Arch Biol Andina*. 1979;9:21.
- Seclén S, Leey J, Villena A, Herrera B, Menacho J, Carrasco A, Vargas R. Prevalencia de obesidad, diabetes, hipertensión arterial e hipercolesterolemia como factores de riesgo coronario y cerebrovascular en población adulta de la costa, sierra y selva del Perú. *Acta Médica Peruana*. 1999;16:8-12.
- Barceló A, Daroca M, Ribera R, Duarte E, Zapata A, Vohra M. Diabetes in Bolivia. *Rev Panam Salud Pública/Pan Am Public Health*. 2001;10(5):318-22.
- Aschner P, Aguilar-Salinas C, Aguirre L, Franco L, Gagliardino J, Gorban de Lapertosa S, Seclén S, Vinocour M on behalf of the IDF Atlas. Diabetes in south and central America: an update. *Diabetes Res Clin Practice*. 2014;103:238-43.
- Woolcott O, Castillo O, Gutierrez C, Elsthoff R, Stefanovski D, Bergman R. Inverse association between diabetes and altitude: A cross sectional study in the adult population of the United States. *Obesity*. 2014;22:2080-90.
- Puchulú Jr F, Cercowitz C, Regueiro F, Figueroa R, Saavedra S, Sammillan J, Puchulú FF. Effects of high altitude (HA) on glucose tolerance and insulin sensitivity in healthy subjects. 15th International Diabetes Federation Congress, Kobe, Japan, November 1994:6-11.
- Larsen JJ, Hansen JM, Olsen NV, Galbo H, Dela F. The effect of altitude hypoxia on glucose homeostasis in men. *J Physiol*. 1997;504:241-9.
- Mackenzie R, Maxwell N, Castle P, Brickley G, Watt P. Acute hypoxia and exercise improve insulin sensitivity (Si2*) in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;27:94-101.
- Lee WCH, Chen JJ, Ho HY, Hou CW, Liang MP, Shen YW, Kuo CH. Short-term altitude mountain living improves glycemic control. *High Alt Med Biol*. 2003;4(1):81-91.
- Ruiz L. Epidemiología de la hipertensión arterial. *Diagnostico*. 1977;1:19-26.
- Ruiz L, Figueroa M, Horna C, Peñaloza D. Prevalencia de la hipertensión arterial y cardiopatía isquémica en las grandes alturas. *Arch Instituto Cardiol México*. 1969;4:474.
- Marticorena EA, Marticorena JM. Prevención y rehabilitación coronaria utilizando las grandes alturas 1990, Lima, UNMSM, CONCYTEC.
- Marticorena EA, Marticorena JM, Contreras A, Alva J, Fernández-Dávila L, Oyola L. Rehabilitación cardíaca con altura simulada (cámara hipobárica) en coronarios con infarto de miocardio y by pass. *Rev Per Cardiol*. 1995;21(1):7-15.
- Marticorena EA. Bases moleculares hipóxicas en rehabilitación cardíaca coronaria con altura natural y simulada. *Rev Per Cardiol*. 1998;24(2):77-86.
- Marticorena EA, Marticorena JM, Oyola L, Rodríguez V, García F, Alfaro D, et al. Impact and mid-term assessment of coronary patients rehabilitated with intermittent simulated technique. *Acta Andina*. 1999-2000;8:39-45.
- Woolcott O, Castillo O, Torres J, Marticorena E, Florentini E. Acute exposure to simulated moderate altitude improves insulin sensitivity in obese subjects but not in healthy subjects. International Workshop on Insulin Resistance. San Diego, California, February, 2002:11-13.
- Bonora E, Moghetti P, Zancanaro C, et al. Estimates of in vitro insulin action in man: comparison of insulin tolerance tests with euglycemic and hyperglycemic glucose clamp studies. *Clin Endocrinol Metab*. 1989;68:374-8.
- Kelly KR, Williamson DL, Fealy CE, Kriz DA, Krishnan RK, Huang H, Ahn J, Loomis JL, Kirwan JP. Acute altitude-induced hypoxia suppresses plasma glucose and leptin in healthy humans. *Metabolism Clinical and Experimental*. 2010;59:200-5.
- Woolcott O, Castillo O, Torres J, Damas L, Florentini E. Serum leptin in dwellers from high altitude lands. *High Alt Med Biol*. 2002;3(2):245-6.
- Castillo O, Gonzales E, Tello L, Cárdenas Ch, Roncal A, Florentini E. Insulin sensitivity under intermittent hypoxia in hypobaric chamber. IX World Congress of the International Society for Mountain Medicine. November 3-6, 2012, Taipei, Taiwan.

Artículo recibido el 10 de enero de 2015 y aceptado para publicación el 16 de marzo de 2015.

Financiamiento:

Fundación Alexander von Humboldt, Bonn, Alemania.

Fundación Instituto Hipólito Unánue, Lima, Perú.

Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.

Conflicto de interés: Ninguno.

Correspondencia:

Dr. Oscar Alejandro Castillo Sayán

Dirección: Instituto Nacional de Biología Andina (Hospital Arzobispo Loayza)

Av. Alfonso Ugarte 848, Lima, Perú

Teléfono: 431-3355 (Institucional)

Correo electrónico: oscar.oculm@gmail.com

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

Oropeza-Blando, MV & Morali de la Brena, G (2015). Las hormonas y la conducta sexual masculina. *Ciencia*, 2015(4), 30–37.

Las hormonas y la conducta sexual masculina

La afirmación de que “lo masculino es igual a testosterona” ya no es absoluta. La teoría de la aromatización, propuesta por el Dr. Carlos Beyer, señala la necesidad de la aromatización de los andrógenos a compuestos estrogénicos para la adecuada y completa expresión de la conducta sexual masculina en diversas especies, incluido el ser humano. En este artículo se demuestra la participación de la testosterona y los estrógenos sobre la conducta sexual masculina y se presenta evidencia de que cambios en los niveles de estas hormonas, ya sea por avance de la edad, uso de fármacos, o patologías específicas, modifican el interés sexual, la excitabilidad y la función sexual.

La expresión de la conducta sexual masculina en los mamíferos, en respuesta a la presencia de una pareja que sea identificada como idónea para la interacción, requiere de una serie de factores externos e internos. Entre los factores externos se encuentran los ciclos circadianos y estacionales, la temperatura, etc. Los factores internos incluyen un sustrato neural capaz de recibir y procesar los estímulos externos, enfocar la atención hacia ellos y desarrollar un estado de motivación sexual que atraiga al individuo hacia la pareja. Estos componentes propician la búsqueda, el acercamiento y la interacción, lo que da lugar finalmente a las respuestas motoras y genitales que hacen posible el apareamiento, que incluyen la monta con movimientos pélvicos, la erección y la inserción peneana intravaginal, así como la eyaculación. De este modo, dos expresiones fundamentales del comportamiento sexual, la motivación y la consumación o ejecución sexual, se integran en el sustrato neural.



● **Efectos activadores de la testosterona sobre la conducta sexual masculina**

El que se expresen patrones femeninos o masculinos de comportamiento depende, como ya se mencionó en los artículos anteriores, de la organización estructural y funcional que previamente haya adquirido el sustrato neural (como femenino o como masculino) por las acciones ejercidas por las hormonas esteroides gonadales durante etapas específicas del desarrollo prenatal y posnatal (efectos organizadores de las hormonas). A partir de la pubertad, las hormonas gonadales ejercen una acción facilitadora (efectos activadores) sobre este sustrato neural, promoviendo la excitación sexual y la respuesta hacia la pareja.

En la mayoría de las especies de vertebrados, la testosterona es la principal hormona producida y secretada por las gónadas masculinas (los testículos), y de esta hormona depende la expresión del comportamiento sexual masculino, de modo que éste se modifica al variar las concentraciones de testosterona en la circulación sanguínea.

La castración de los individuos adultos da como resultado una disminución gradual de su conducta sexual y el tratamiento subsecuente con testosterona restituye la conducta a los niveles previos a la castración. En forma similar, en algunas especies, las fluctuaciones en las concentraciones de testosterona circulante, relaciona-



das con el fenómeno de estacionalidad, coinciden con cambios en la expresión del comportamiento sexual.

La testosterona puede ser biotransformada en el organismo a través de dos vías metabólicas: la 5-alfa-reducción (conversión a 5-alfa-dihidrotestosterona, con potentes efectos androgénicos en el tracto reproductor masculino) y la aromatización (conversión a estrógenos como el estradiol). El papel funcional de estas dos vías metabólicas de la testosterona en el cerebro para la expresión de la conducta sexual masculina fue analizado a partir de la década de 1970 por el grupo del Dr. Carlos Beyer y por otros investigadores en México y en el extranjero. Estudios metodológicamente muy sencillos, con un diseño farmacológico adecuado, condujeron a conclusiones relevantes.

● **Teoría de la aromatización**

Las evidencias obtenidas en diversos laboratorios mostraron que la 5-alfa-reducción de la testosterona es necesaria para mantener el crecimiento y la función de las glándulas del tracto genital (próstata, vesículas seminales, etc.). Por la importancia de estas evidencias, se planteó un estudio pionero del Dr. Beyer con el Dr. Peter McDonald y un grupo de estudiantes en el Reino Unido, en el que se comparó el efecto del tratamiento con testosterona y con 5-alfa-dihidrotestosterona sobre la conducta sexual masculina de ratas macho castradas. La testosterona, andrógeno aromatizable (capaz de convertirse a estrógenos), estimuló la expresión de la conducta sexual masculina completa, incluida la conducta de eyaculación; en tanto que la 5-alfa-dihidrotestosterona, no aromatizable, no tuvo ese efecto y sólo estimuló la presentación de algunas montas (McDonald y cols., 1970).

Posteriormente se comparó el efecto de diversos andrógenos naturales, que son sintetizados en el organismo (como precursores o metabolitos de la testosterona), sobre la expresión de la conducta sexual masculina y sobre el crecimiento de las glándulas sexuales (próstata y vesículas seminales) de la rata macho castrada. Se encontró que sólo los andrógenos aromatizables, como la testosterona, la androstendiona y el androstendiol, facilitaron la expresión de la conducta sexual masculina, incluida la conducta de eyacu-

lación, mientras que otros andrógenos muy potentes en sus acciones sobre las glándulas sexuales sólo tuvieron efectos parciales en la conducta sexual.

Además, las acciones de la testosterona sobre la conducta sexual masculina se bloquean cuando se administran en forma simultánea compuestos que interfieren con las acciones de los estrógenos (antiestrógenos) o que inhiben la aromatización (Pérez Palacios y cols., 1975). Estas evidencias, en su conjunto, dieron lugar a la “teoría de la aromatización”, propuesta por el Dr. Beyer, que señala que la aromatización de los andrógenos, o sea, su conversión a estrógenos, es importante para la expresión del comportamiento sexual masculino. Esta propuesta ha sido confirmada y es aplicable a numerosas especies de mamíferos, aves, reptiles y anfibios (Moralí, 1998).

Algunos cuestionamientos a la teoría de la aromatización derivan de la observación de que la 5-alfa-dihidrotestosterona es suficiente para facilitar la expresión de la conducta de eyaculación en algunas especies como el cobayo y algunas cepas de ratones. Incluso en la rata macho castrada, la 5-alfa-dihidrotestosterona facilita algunos aspectos de esta conducta. Este efecto puede estar dado por su metabolito, el 3-beta, 5-alfa-androstandiol, el cual es capaz de interactuar con receptores a estrógenos y ejercer acciones estrogénicas. Así, el tratamiento con este esteroide, solo o en asociación con 5-alfa-dihidrotestosterona, restituye la conducta sexual de la rata macho castrada (Moralí y cols., 1994). De este modo, la teoría de la aromatización es aplicable no sólo a hormonas que se convierten de andrógenos a estrógenos, sino en general a hormonas con efectos estrogénicos.

Hay que mencionar que en la rata macho castrada, la sola administración de estrógenos o de 5-alfa-dihidrotestosterona no resulta suficiente para facilitar la expresión óptima de la conducta sexual masculina. En cambio, la administración simultánea de estradiol más 5-alfa-dihidrotestosterona es igualmente efectiva que la administración de testosterona para facilitar esta conducta. En su conjunto, las evidencias permiten concluir que la expresión de la conducta sexual masculina es estimulada por la testosterona y las hormonas (con acciones androgénicas o estrogénicas) resultantes de su metabolismo (Moralí, 1998).

En estrategias experimentales más recientes se han utilizado ratones genéticamente modificados en los que se suprime la función del gen de la aromatasa y por lo tanto se reduce la producción de estrógenos a partir de andrógenos. En estos ratones adultos se ha observado que se reduce la población de neuronas dopaminérgicas del área preóptica y del núcleo arcuato del hipotálamo en comparación con ratones que no fueron modificados. Esto muestra que los estrógenos son fundamentales para la integridad y sobrevivencia de las neuronas dopaminérgicas de estas áreas cerebrales, esenciales para la expresión de la conducta sexual masculina. De este modo, esta deficiencia conductual se revierte por la administración de estrógenos.

En otras especies se pueden realizar manipulaciones para conocer los mecanismos de regulación de algún proceso; en este caso, la conducta sexual o los efectos de alguna sustancia, ya sea endógena (hormonas) o exógena (fármacos); en el humano, se utilizan otras herramientas para obtener conocimiento, como las deficiencias que se presentan de manera espontánea (hipogonadismo, síndrome de resistencia a los andrógenos).

Este tipo de análisis en los humanos es muy complejo, ya que el sustrato biológico se ve afectado por muchos factores medioambientales, socioculturales y psicológicos. Por estas razones, existen pocos estudios orientados a establecer el efecto de las hormonas se-





xuales sobre la conducta sexual humana. No obstante, hay esfuerzos que han aportado información valiosa.

Efecto de los andrógenos en la sexualidad masculina

Los varones con hipogonadismo reportan menor actividad sexual, menor frecuencia de pensamientos sexuales y de erecciones espontáneas que los hombres con niveles normales de testosterona. Cuando estos pacientes reciben tratamiento con testosterona se restablecen la excitabilidad y el interés sexual. Estos datos sugieren que la expresión de ambos componentes de la sexualidad humana requiere de la presencia de testosterona.

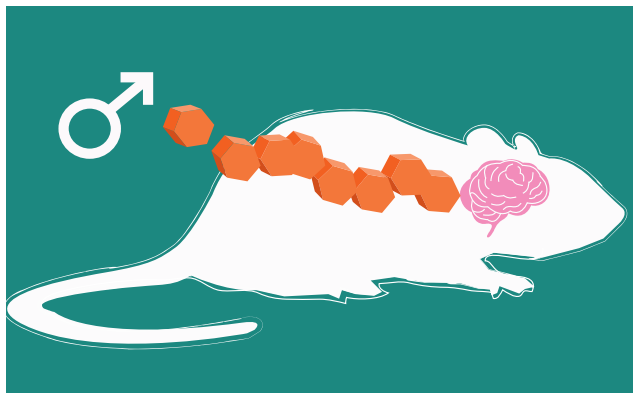
Otros estudios han abordado los efectos de la testosterona sobre la erección del pene. Éstos reportan que la restitución con testosterona induce mayor rigidez durante más tiempo. Otro aspecto relevante son las erecciones peneanas espontáneas que se presentan durante la fase de movimientos oculares rápidos del sueño. Se ha propuesto que durante esta fase del sueño se “apagan” las células noradrenérgicas del *locus coeruleus*, cuyas proyecciones espinales están relacionadas con el tono inhibitorio en el pene. Por eso, al apagar estas células se pierde la inhibición constante, lo que permite que se exprese el tono excitatorio y ocurra una erección. Se ha visto que estas erecciones nocturnas se alteran en los varones con hipogonadismo, y que son restablecidas con el tratamiento sustitutivo con testosterona. En hombres con función gonadal normal, la administración intramuscular de testosterona no mostró efectos sobre la frecuencia, intensidad o duración

de las erecciones nocturnas cuando fueron evaluadas mediante la determinación de la circunferencia del pene, pero sí se observó un ligero aumento en la rigidez del pene.

En hombres con función testicular normal, la administración de un antagonista de la hormona liberadora de gonadotrofinas –que resulta en una reducción en los niveles de andrógenos– disminuyó el interés y la actividad sexual. De manera notable, la inyección de dosis relativamente bajas de testosterona contrarrestó estos efectos inhibitorios. Esto indica que la mayoría de los varones tiene más testosterona circulante que la necesaria para mantener una función sexual normal.

Aunque no hay duda de la participación de la testosterona sobre la diferenciación sexual en el desarrollo temprano y la pubertad, aún no es claro cuál es su participación en el inicio de la excitabilidad sexual. Así, en adolescentes, la fracción libre de testosterona en la circulación sanguínea (proporción de testosterona que está disponible para ejercer sus efectos en el organismo) está relacionada directamente con la motivación sexual y no con las etapas de desarrollo puberal. Por el contrario, cuando se hizo un seguimiento por tres años, se observó que el estadio de desarrollo de la pubertad tiene mayor valor predictivo del interés y la conducta sexual que el índice de testosterona libre. Esta aparente contradicción se explica por el efecto diferencial de la testosterona sobre la excitabilidad sexual en los estadios de desarrollo puberal, que involucran cambios en el número y la sensibilidad de los receptores a andrógenos.

Por otra parte, se han observado cambios relacionados con la edad: se sabe que en sujetos envejecidos hay alteraciones en la retroalimentación negativa por testosterona en el eje hipotálamo-hipófisis-gónada. Esto disminuye los niveles de hormona luteinizante y, por lo tanto, se reducen los niveles de testosterona y aumenta la globulina transportadora de hormonas sexuales en la sangre. Esto hace que haya menos testosterona libre disponible y que surja la posibilidad de que la sensibilidad de los receptores a andrógenos disminuya. También se observó una disminución de erecciones nocturnas que se relaciona con la edad avanzada. Estos datos sugieren que la pérdida de excitabilidad sexual relacionada con el envejecimiento está dada por alte-



raciones de un mecanismo central dependiente de la testosterona.

Al analizar la relación entre hormonas sexuales, disfunción eréctil e impulso o deseo sexual en hombres de entre 40 y 79 años de edad, mediante una serie de preguntas de un instrumento (*Brief Male Sexual Function Inventory*), se observó que niveles más altos de testosterona total y testosterona libre estaban relacionados con una calificación mayor en el apartado de función eréctil, y que los altos niveles de testosterona libre también se relacionaron con una mayor puntuación en el apartado de impulso sexual. Se observó también que la edad avanzada estuvo relacionada con una disminución de testosterona libre y de la función sexual. Al ajustar por edad, sólo se mantuvo la relación entre la testosterona total y la función eréctil. Sin embargo, ciertas comorbilidades que se consideran factores de riesgo para la disfunción eréctil (diabetes, hipertensión, enfermedad coronaria y tabaquismo) no modificaron las asociaciones entre los niveles de andrógenos y las evaluaciones de función sexual. Otros estudios coinciden con éste en que la disminución de la testosterona libre se relaciona con la edad avanzada y tiene una estrecha correlación con la disfunción eréctil.



Efecto de los estrógenos en la sexualidad masculina

El hecho antes señalado de que el tratamiento de remplazo con testosterona mejora la función sexual de los pacientes ha hecho pensar que la disfunción sexual en los hombres con hipogonadismo se debe a la deficiencia de andrógenos. Esta idea coincide con la creencia generalizada de que la función sexual masculina está determinada por los andrógenos, sin considerar que éstos se metabolizan.

Aproximadamente, 80% de los estrógenos circulantes en el hombre derivan de la aromatización de la testosterona, de tal manera que la disminución en los niveles de testosterona en suero se asocia con una disminución en los niveles de estradiol. A pesar de esto, prácticamente se ha desdeñado el papel potencial que puede tener la deficiencia de estrógenos.

Los receptores a estrógenos, a través de los cuales se ejercen sus efectos hormonales, están ampliamente

80% de los estrógenos circulantes en el hombre derivan de la aromatización de la testosterona, de tal manera que la disminución en los niveles de testosterona en suero se asocia con una disminución en los niveles de estradiol



distribuidos en el organismo. En el cerebro, estos receptores se observan, entre otros sitios, en las regiones que participan en el control de la conducta sexual masculina (área preóptica media, amígdala medial, núcleo de la base de la *stria terminalis*).

También se ha propuesto que algunos de los efectos de la testosterona sobre el interés y la excitabilidad sexual pudieran estar mediados por su aromatización a estradiol. Así, la administración de un inhibidor de la aromatización reduce la libido y la función eréctil, lo cual sugiere que estos procesos dependen de andrógenos y de estrógenos. Además, en varones, el deseo sexual disminuye en paralelo con la reducción en los niveles séricos de estradiol.

En pacientes con cáncer de próstata que están en terapia hormonal con estrógenos, se ha observado que tienen una mayor actividad sexual que los pacientes castrados que no reciben tratamiento con estrógenos. Las evidencias también señalan que aquellos pacientes que tenían una vida sexual activa antes del tratamiento tienen después una mayor actividad que los que ya no eran sexualmente activos. La edad, al igual que en el caso de los andrógenos, también influye en el efecto de los estrógenos sobre la sexualidad masculina.

Se requerirían estudios más profundos y cuidadosos para determinar de qué manera los estrógenos afectan la libido de los pacientes con cáncer de próstata. Tal vez sería interesante explorar si estos pacientes conti-

núan su actividad sexual en ausencia de erecciones, lo cual indicaría su interés sexual aun cuando la falta de erección imposibilite el coito.

En pacientes con cáncer de próstata que reciben monoterapia con antiandrógenos, se ha observado que mantienen un mayor interés sexual que los pacientes castrados que no reciben este tratamiento. Se ha sugerido que este efecto puede deberse a que la ocupación del receptor a andrógenos hace que haya altos niveles de testosterona en la circulación, la cual se aromatiza y eleva los niveles circulantes de estrógenos. Estos hallazgos permiten confirmar la complejidad de estudiar el efecto de las hormonas sobre la conducta sexual en humanos. Esta complejidad se deriva, por un lado, de la influencia de un sinnúmero de factores medioambientales, socioculturales y psicológicos que constituyen variables que no siempre se pueden controlar y, por el otro, de las limitaciones éticas, tecnológicas y metodológicas propias de los estudios con humanos.

Conclusiones

En estudios con animales de experimentación se ha demostrado la importancia de la aromatización de la testosterona y de las acciones de esteroides con efectos estrogénicos en la regulación de la conducta sexual masculina. Las evidencias muestran que la teo-

ría de la aromatización, cuya validez se ha demostrado en modelos animales, podría ser aplicable también para el humano, pues el tratamiento con estrógenos en varones que presentan condiciones asociadas a bajos niveles de hormonas sexuales favorece el interés y la excitación sexuales.

Martha Verónica Oropeza Blando es maestra en Ciencias (Biología de la Reproducción) e investigadora de la Unidad de Investigación Médica en Farmacología de la UMAE Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Inicialmente realizó estudios sobre la regulación hormonal de la reproducción en modelos animales a nivel tanto central (conducta sexual) como periférico (contractilidad del músculo liso uterino y del conducto deferente). Ha estudiado la regulación del tono vascular y de la bronco constricción por hormonas esteroides sexuales, en condiciones como la diabetes y el asma.
marthaverano@yahoo.com

Gabriela Morali de la Brena es doctora en Ciencias (Biología) e investigadora de la Unidad de Investigación Médica en Farmacología de la UMAE Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Ha realizado investigaciones sobre la regulación hormonal de la conducta sexual femenina y masculina en la rata mediante el análisis del papel funcional del metabolismo de los andrógenos en sus acciones sobre esta conducta, así como sobre la descripción y la regulación hormonal de los componentes motores y autónomos de la conducta sexual masculina en diversas especies de animales de experimentación. Actualmente estudia los efectos neuroprotectores de algunas hormonas en modelos experimentales de isquemia cerebral y sus mecanismos de acción. Perteneció al SNI desde 1984, en forma ininterrumpida.
gmorali@hotmail.com

Lecturas recomendadas

- Bancroft, J. (2005), "The endocrinology of sexual arousal", *Journal of Endocrinology*, 186:411-427.
- Beyer, C. (1977), "Factores biológicos en la sexualidad humana", en J. M. Malacara, M. García Viveros y C. Valverde (eds.), *Fundamentos de Endocrinología Clínica*, México, La Prensa Médica Mexicana, pp. 217-221.
- Finkelstein, J. S., L. Hang, S. M. Burnett Bowie, et al. (2013), "Gonadal steroids and body composition, strength and sexual function in men", *New England Journal of Medicine*, 369:1011-1022.
- Gades, N. M., D. J. Jacobson, M. E. McGree, et al. (2008), "The associations between serum sex hormones, erectile function, and sex drive: The Olmsted County study of urinary symptoms and health status among men", *Journal of Sex Medicine*, 5:2209-2220.
- McDonald, P., C. Beyer, F. Newton, et al. (1970), "Failure of 5alpha-dihydrotestosterone to initiate sexual behaviour in the castrated male rat", *Nature*, 227(5261): 964-965.
- Moralí, G (1998), "Regulación hormonal de la conducta sexual masculina", en J. Velázquez Moctezuma (ed.), *Biología de la reproducción*, México, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, pp. 399-417.
- Moralí, G., M. V. Oropeza, A. E. Lemus y G. Pérez Palacios (1994), "Mechanisms regulating male sexual behavior in the rat: Role of 3alpha- and 3beta-androstanediols", *Biology of Reproduction*, 51:562-571.
- Pérez Palacios, G., K. Larsson y C. Beyer (1975), "Biological significance of the metabolism of androgens in the central nervous system", *Journal of Steroid Biochemistry*, 6:999-1006.
- Wibowo, E. y R. J. Wassersug (2013), "The effect of estrogen on the sexual interest of castrated males: Implications to prostate cancer patients on androgen-deprivation therapy", *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 87:224-238.