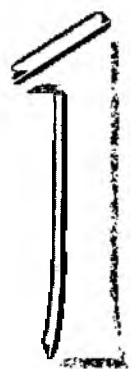


# PROGRAMA DE ACTUALIZACIÓN MÉDICA

# 2005



- **Síndrome Metabólico**
- **Sífilis y Embarazo**
- **Hemofilia: una Enfermedad Actual**

**SUSALUD**

Compañía Suramericana de Servicios de Salud S.A.

**ASCOFAME**



**EDUCON**

© SUSALUD EPS

MAURICIO TORO BRIDGE  
Gerente General

MAURICIO VÉLEZ CADAVID  
Gerente de Salud

JOSÉ MIGUEL ABAD ECHEVERRI  
Coordinador Nacional de Promoción y Prevención

PABLO ROBLES VERGARA  
Asesor Científico en Medicina Interna

GERMAN OCHOA MEJIA  
Asesor Científico en Ginecología y Obstetricia

© Asociación Colombiana de Facultades de Medicina ASCOFAME

División de Salud y Educación  
Calle 39A N° 28-63  
Bogotá, Colombia

RICARDO H. ESCOBAR GAVIRIA, MD  
Director Ejecutivo

JACQUELINE MOLINA DE URIZA  
Coordinadora EDUCON - ASCOFAME

DIEGO GIRALDO SAMPER  
Jefe División de Evaluación

CÉSAR A. RENDÓN VALENCIA  
Jefe División de Información

ISBN Obra completa: 958-8078-21-0

1a edición: 2005

Autores: María Nazareth Campo  
José Fernando Botero  
Juan Guillermo Duque

Diagramación e impresión:  
RICMEL IMPRESORES  
Calle 5C No. 24-46  
Telefax: 370 1577  
ricmelimpresores@yahoo.com

## CONTENIDO

	<b>Pág.</b>
Presentación .....	5
Síndrome metabólico Dr. JOSÉ FERNANDO BOTERO .....	7
Sífilis y embarazo DRA. MARÍA NAZARETH CAMPO .....	19
Hemofilia: una enfermedad actual Dr. JUAN GUILLERMO DUQUE .....	33

## PRESENTACIÓN

En la búsqueda permanente de ofrecerle una atención en salud de alta calidad a sus afiliados, Susalud EPS ha implementado el Programa de Educación Continua para los Médicos Generales que laboran en las I.P.S. básicas adscritas, con el fin de actualizar y capacitar de manera permanente al personal médico.

Para lograr este objetivo ha establecido una alianza con la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina ASCOFAME, entidad con la experiencia e infraestructura necesaria para desarrollar procesos de capacitación para los médicos, a fin de fortalecer los conocimientos y actitudes necesarias para mejorar su competencia.

Con este modulo se inicia el cuarto año consecutivo del programa, el cual ha beneficiado a más de 500 médicos generales en las ciudades de Medellín, Bogotá, Cali y Barranquilla.

La metodología utilizada es a distancia, desescolarizada, basada en la lectura individual de un material especialmente preparado, el cual se entrega en módulos con una periodicidad trimestral.

Cada uno de los temas brindará una visión actualizada al médico, con base en la literatura científica internacional, tales como guías, protocolos y consensos basados en la evidencia, lo cual garantiza una revisión amplia del conocimiento científicamente sustentado y generalmente aceptado de manera universal, no ligado necesariamente a aspectos puntuales de la normatividad del país. Por lo anterior, es posible que algunos de los conceptos se aparten de las normas técnicas del Ministerio de Salud y/o de la Institución donde trabaja el profesional. Esto no quiere decir que estas normas vigentes no deban ser acatadas.

Cada cuaderno incluye una herramienta de autoevaluación que el participante debe contestar y enviar sus respuestas a ASCOFAME como constancia de su participación activa, pueden enviarla por correo normal a la dirección en Bogotá, calle 39A No. 28 - 63 ó al correo electrónico [educon@ascofame.org.co](mailto:educon@ascofame.org.co), o al fax (1) 269 9584. También puede contestar "ON LINE" en la página [www.susalud.com](http://www.susalud.com), donde debe buscar la sección de prestadores de servicio de salud y allí está la sección de Educación Médica Continuada ASCOFAME.

Se brindará el reconocimiento al esfuerzo de actualización de los profesionales inscritos en el programa, a través de la obtención de créditos de educación continua, con el equivalente de 5 créditos por cada tema estudiado.

Al finalizar el curso se darán dos tipos de certificados:

- A los participantes que obtengan entre el 70% y el 85% del total de créditos, se les entregará un Certificado de Participación.
- Quienes obtengan más del 85% del total de los créditos, se harán acreedores a un Certificado de Excelencia.

Esperamos que este programa de educación continua, sea de provecho para los médicos inscritos y se refleje en una mayor satisfacción personal y profesional, así como en una mejor atención a sus pacientes.

# SÍNDROME METABÓLICO

DR. JOSÉ FERNANDO BOTERO  
Docente Facultad de Medicina  
CES  
Medellín

## INTRODUCCIÓN

En 1988, Gerarld Reaven, en su conferencia Banting, introdujo el concepto de Síndrome X para definir la asociación del hipertensión arterial (HTA) HTA, intolerancia a la glucosa, aumento en los triglicéridos y disminución en las concentraciones de HDL que ocurrían en un mismo individuo; su común denominador era la resistencia a la insulina, que a su vez se constituía en el mecanismo fisiopatológico básico. Sin embargo, este síndrome es mucho más viejo, ya que en 1923 Kytin describió la asociación de HTA, hiperglucemia y gota como síndrome. Posteriormente, otras anomalías metabólicas tales como obesidad, microalbuminuria y anomalías en la fibrinólisis y en la coagulación han sido asociadas.

El aumento en la prevalencia del Síndrome Metabólico (SM) es ahora un punto importante como problema de salud pública. Actualmente existen manifestaciones clínicas reconocidas del SM, en las que se incluyen: enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECV), síndrome de ovario poliquístico (SOP), esteatohepatitis no alcohólica, y la lista sigue creciendo.

A pesar de la importancia en reconocer este síndrome, la identificación de personas con SM no es fácil, y no existe una prueba clínica simple que permita su diagnóstico. Importantes contribuciones han hecho la Organización Mundial de la Salud (OMS), el *The National Cholesterol Education Program* (NCEP, ATPIII) panel de expertos y el Grupo Latinoamericano de la Oficina Internacional de Información de Lípidos (ILIB) con la publicación de criterios diagnósticos.

## DEFINICIÓN CLÍNICA DEL SÍNDROME METABÓLICO

Para dirigir la investigación y su aplicación clínica, las instituciones anteriormente mencionadas publicaron su definición e introdujeron el nombre de Síndrome Metabólico (1,2,3).

La OMS sugirió una propuesta de trabajo: tener intolerancia a los carbohidratos o diabetes y/o resistencia a la insulina (definida como una captación de glucosa por debajo del cuartil inferior para la población en estudio, bajo condiciones de hiperinsulinemia y euglucemia), más dos de los siguientes criterios: HTA tratada o cifras mayores de 140/90, aumento de triglicéridos mayores a 150 mg/dl y/o disminución en HDL 35 mg/dl en hombres y 39 mg/dl en mujeres, obesidad central (relación cintura cadera > 0.9 para hombres y > 0.85 para mujeres) y el índice masa corporal (IMC) > 30 Kg m<sup>2</sup> y microalbuminuria (excreción > 15 ug min o relación albúmina: creatinina en orina > 30 mg/g).

Para evitar la necesidad de medir la resistencia a la insulina se viene haciendo un esfuerzo en definir el SM de una manera clínica, que tenga la capacidad de reconocerlo antes de que se desarrolle la DM y se pueda hacer una prevención primaria.

Recientemente, el *National Cholesterol Education Program* (NCEP) panel de expertos presentó las guías para el diagnóstico y manejo de las dislipidemias (ATPIII), donde se consideró el SM como una entidad separada y se estableció como una meta terapéutica secundaria, después de reducir el colesterol LDL.

Definieron como SM a los pacientes que tenían tres o más de los siguientes criterios:

1. **Obesidad abdominal:** circunferencia de la cintura mayor de 102 cm en hombres y mayor de 88 cm en mujeres.
2. **Hipertrigliceridemia:** mayor o igual a 150 mg/dl.

3. **Colesterol HDL:** menor de 40 mg/dl en hombres y menor de 50 mg/dl en mujeres.
4. **HTA:** presión arterial mayor o igual a 130/85, o tener diagnóstico previo de HTA y estar recibiendo medicamento.
5. **Hiperglucemia:** por una glucemia en ayunas mayor o igual a 110mg/dl en paciente no diagnosticado previamente como diabetes mellitus, o por la presencia de diabetes definida por diagnóstico previo por médico y estar recibiendo algún tipo de tratamiento.

Desafortunadamente la definición propuesta por el ATP III presenta los siguientes problemas :

1. Sólo tiene en cuenta el colesterol LDL como objetivo terapéutico primario, subestimando el riesgo cardiovascular del SM, ya que en algunos individuos éste puede ser el objetivo primario del tratamiento.

La evidencia de ECC (Ensayos Clínicos Controlados) nivel 1 ha demostrado que tratamientos no dirigidos primariamente a bajar el LDL, como aquellos con fibratos, pueden reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares (EC) en estos pacientes en una forma similar a lo que lograron las estatinas en personas con colesterol elevado.

2. Cuando se utiliza la escala de Framingham para calcular el riesgo en personas con SM, éste usualmente sería muy bajo porque esta escala no incluye obesidad, triglicéridos ni glucemia en su puntaje.

Lo anterior se pudo comprobar en el estudio realizado en Medellín en la Clínica Las Américas. En este estudio se determinó que de los pacientes con SM, el 50% fueron clasificados como de bajo riesgo, utilizando estas tablas.

3. En la definición de los componentes de SM, la obesidad abdominal solamente es evaluada por la medición de circunferencia abdominal.

El Grupo Latinoamericano de la Oficina Internacional de Información de Lípidos (ILIB) propuso que el SM sea considerado como una condición de riesgo intermedio de enfermedad coronaria; es decir, un riesgo del 10 al 20% proyectado a 10 años.

### Definición Actual

El 14 de abril de 2005 la **Federación Internacional de Diabetes (IDF)**, por sus siglas en inglés publicó el último consenso sobre síndrome metabólico, haciendo énfasis en la importancia de la detección temprana de la entidad y de su tratamiento oportuno para reducir el riesgo a largo plazo de enfermedad cardiovascular y diabetes. El consenso incluye una nueva definición, más accesible, del síndrome metabólico, que representa los puntos de vista de expertos en los campos de diabetes, cardiología, lipología, salud pública, epidemiología, genética, metabolismo y nutrición, de todas partes del mundo. Esta definición fue construida sobre la base de las definiciones de la OMS y el NCEP ATP III y es fácil de usar en la práctica diaria, evitando la necesidad de algunas mediciones que sólo son posibles en escenarios de investigación.

### Definición del síndrome metabólico de la IDF (tabla 1)

Para que una persona pueda ser considerada como con síndrome metabólico debe tener:

<b>Obesidad central</b>	Definida como una circunferencia de cintura > 94 cm para hombres caucásicos y > 80 cm en mujeres caucásicas, con valores específicos para otros grupos étnicos ( tabla 2)
Sumada a dos de los siguientes cuatro factores:	
1. Hipertrigliceridemia	Mayor o igual a 150 mg/dl, o tratamiento específico para esta dislipidemia
2. Colesterol HDL reducido	Menor de 40 mg/dl en hombres y menor de 50 mg/dl en mujeres, o tratamiento específico para esta dislipidemia.
3. Hipertensión arterial	>130/85, o tratamiento específico para ésta.
4. Hiperglucemia:	Glucemia en ayunas mayor o igual a 100mg/dl o diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 2.

**Justificación de esta definición:** aunque la patogénesis del síndrome metabólico y de cada uno de sus componentes es compleja y todavía no está bien comprendida, la obesidad central y la resistencia a la insulina se reconocen como factores causales muy importantes.

La obesidad central (abdominal), que se evalúa fácilmente con la circunferencia de cintura y está independientemente asociada con cada uno de los otros componentes del síndrome incluyendo la resistencia a la insulina, es un prerrequisito para el diagnóstico del síndrome en su nueva definición. La resistencia a la insulina, que es difícil de medir en la consulta diaria, no quedó como un requisito esencial.

La dislipidemia aterogénica describe la combinación de triglicéridos elevados y bajas concentración de colesterol LDL, junto con apolipoproteína B (ApoB) elevada, partículas LDL pequeñas y densas y partículas HDL pequeñas, todos los cuales son aterogénicos independientemente y se observa comúnmente en pacientes con diabetes tipo 2 y con síndrome metabólico. El colesterol HDL bajo y triglicéridos altos se encuentran con frecuencia asociados a la resistencia a la insulina, con o sin diabetes tipo 2 y los dos son factores de riesgo para enfermedad coronaria.

País /grupo étnico		Circunferencia de cintura
Európidos En Estados Unidos, los valores ATP III (102 cm hombres; 88 cm mujeres) se mantienen para propósitos clínicos	Hombres	≥ 94 cm
	Mujeres	≥ 80 cm
Sur asiáticos Basados en población china, malaya e indios asiáticos	Hombres	≥ 90 cm
	Mujeres	≥ 80 cm
Chinos	Hombres	≥ 90 cm
	Mujeres	≥ 80 cm
Japoneses	Hombres	≥ 90 cm
	Mujeres	≥ 80 cm
Centro y sur americanos	Usar recomendaciones de sur asiáticos hasta tener información más específica	
Africanos del Sub Sahara	Usar recomendaciones europeos hasta tener información más específica	
Mediterráneos del este y medio oriente (árabes)	Usar recomendaciones europeos hasta tener información más específica	

Tabla 2: valores étnicos específicos para la circunferencia de cintura

Existen otros componentes que también se han relacionado con la resistencia a la insulina y/o tienden a agruparse con el síndrome principal, aunque por el momento no se consideren esenciales para el diagnóstico. Dentro de los más importantes se encuentran: hiperuricemia, LDL pequeña y densa, aumento del PAI 1, aumento del fibrinógeno, elevación del factor de VonWillebrand, elevación de la homocisteína, aumento de la PCR., angina microvascular (Síndrome X), activación del eje hipotalámico-hipofisis adrenal, síndrome de ovarios poliquísticos, elevación de gamaglutamil-transpeptidasa e hiperleptinemia.

## SÍNDROME METABÓLICO COMO UN FACTOR DE RIESGO

Los componentes del SM ya han sido reconocidos como factores de riesgo cardiovascular; por lo tanto no es de extrañar que el SM por sí mismo constituya un factor de riesgo muy importante. Esto se ha demostrado en estudios transversales y longitudinales. En el estudio de Rancho Bernardo, el factor metabólico principal que agrupó los factores relacionados con el SM se asoció con EC no fatal, con un riesgo relativo indirecto (odds ratio) de 1.57 (95% 1.19 - 2.06).

En el estudio prospectivo de Kuopio, el factor de resistencia a la insulina (compuesto por IMC, relación cintura - cadera, triglicéridos, glucemia en ayunas e hiperinsulinemia) predijo eventos coronarios en hombres adultos mayores (65 a 74 años) al cabo de 7 años, con un riesgo de 1.33 (IC 95% 1.08 - 1.65).

En el estudio de Botnia, la prevalencia de EC, IAM y ataque cerebrovascular fue tres veces mayor en personas con SM, aún si ya tenían DM. Al cabo de 7 años de seguimiento, la mortalidad cardiovascular fue significativamente mayor en personas con SM, con un riesgo relativo (RR) de 1.81 (IC 95% 1.24 - 2.65).

En este mismo estudio también se evaluó el riesgo cardiovascular en personas con SM en las diferentes etapas de la historia natural de la DM, siendo significativa en las tres etapas. Se determinó un riesgo relativo de 1.73 para personas sin intolerancia a los carbohidratos; en personas con alteración en la tolerancia a la glucosa este riesgo relativo se elevó a 1.82, y en personas con diabetes y síndrome metabólico aumentó hasta 2.96 (2).

Hanson et al. evaluaron el riesgo de desarrollar diabetes en pacientes con síndrome metabólico en un seguimiento a 4.1 años, utilizando los criterios de la OMS y del ATP III, encontrando un riesgo relativo de 3.58 y 2.09 respectivamente.

## PREVALENCIA DE SÍNDROME METABÓLICO

Uno de los problemas cuando se analiza la prevalencia de SM es que ésta depende en buena parte de la definición empleada para identificarlo. También se esperan diferencias relacionadas con sexo, edad, origen étnico y estilo de vida. En general, se observa una prevalencia de SM que va desde 1.6% a 15%, dependiendo de la población estudiada y el rango de edad.

En algunos estudios la prevalencia fue mayor en los hombres, mientras en otros fue mayor en mujeres o no hubo diferencia. La prevalencia aumenta significativamente con la edad, de un 6.7% (20 - 29 años) hasta un 43% (> 60 años), y por ello es importante ajustar a través de esta variable para poder compararlos.

Cuando se estudia una población de alto riesgo como la de familiares de DM, la prevalencia aumenta considerablemente hasta casi un 50%, y en personas con DM la prevalencia llega hasta más de un 80%.

La prevalencia ajustada por la edad, por datos publicados por *Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)* en los Estados Unidos entre 1988 y 1994, utilizando los criterios de NCEP (ATPIII), fue de 23% siendo similar entre hombres y mujeres, y aumentando del 6.7% entre los personas de 20 a 29 años al 43.5% entre los de 60 a 69 años (6). Esta prevalencia aplicada al censo de 2000 en los Estados Unidos sugieren que 47 millones de residentes tienen síndrome metabólico.

Estos datos pueden estar subestimando la verdadera prevalencia, debido a que en la última década ha aumentado la prevalencia de obesidad, uno de los principales componentes del síndrome metabólico (6).

En Colombia existen tres estudios de prevalencia de SM.

### Prevalencia de SM en EL Retiro Antioquia

**Objetivo:** Por la importancia y las implicaciones que tiene el síndrome metabólico en morbilidad y en mortalidad, y al no existir datos en la población colombiana, el objetivo del estudio fue establecer la prevalencia de esta condición en la población urbana del municipio de El Retiro, localizado en el departamento de Antioquia, noroccidente de Colombia, utilizando los criterios del ATP III.

**Materiales y métodos:** Los datos fueron obtenidos de la base de datos de un estudio de prevalencia de diabetes, realizado en la población urbana de El Retiro entre marzo y abril de 2000. Para determinar el sitio específico en el perímetro urbano de El Retiro, se tomó el censo de la población de acuerdo con la estadificación del SISBEN de 1994 (7), proyectando el estimado poblacional al año 2000 para determinar la población total en mayores de 20 años.

La población muestral está conformada por los habitantes mayores de 20 años de los barrios La Macarena, El Centro, Guanteros y El Plan, los cuales fueron seleccionados por un método aleatorio por conglomerados, donde cada barrio se comportó como un conglomerado. Se excluyeron los barrios con población flotante y se incluyeron sólo aquellos conformados por población estable para recoger la muestra (el número de manzanas y de casas que se tomaron fue un 10% mayor de lo estimado para corregir las personas que no colaboraron).

El tamaño de la muestra se determinó de acuerdo con la prevalencia esperada para diabetes en Colombia reportada por Aschner y col de 7.0% (8), y el estimado de la población total mayor de 20 años de 4.288 habitantes en el área urbana del municipio de El Retiro-Antioquia, de acuerdo con la estadificación del SISBEN de 1994, con una precisión del 3% y una confiabilidad del 95%, para un total de 353 muestras correspondientes a igual número de habitantes, sumando un 10% de lo estimado para un total de 383 muestras.

**Resultados:** Se recolectaron 381 pacientes que respondieron la encuesta, de los cuales a 365 (95.8%) se les tomó muestra de sangre en ayunas.

El 22.83% (87/381) fueron hombres y el 77.17% (294/281) fueron mujeres. La edad promedio fue de 47.24 años, con una SE de 15.43.

La prevalencia no ajustada y ajustada por edad de las anomalías metabólicas individuales del síndrome metabólico están resumidas en la tabla 2 no existe ninguna diferencia entre ambos sexos.

ANORMALIDAD	PREVALENCIA NO AJUSTADA IC 95%	PREVALENCIA AJUSTADA POR EDAD IC 95%
Hiper glucemia	64/381 16.8% (13.5% - 20.5%)	64/380 12.57% (8.69% - 16.45%)
Disminución HDL	138/362 38.12% (33.13% - 43.36%)	138/361 38.87% (33.86% - 43.88%)
Aumento Triglicéridos	151/365 41.37% (36.29% - 46.22%)	151/364 32.16% (27.46% - 38.86%)
HTA	226/381 59.32% (54.18% - 64.26%)	226/380 48.58% (43.55% - 53.61%)
<b>Obesidad abdominal</b>		
1.Circunferencia abdominal	142/381 37.27% (32.43% - 42.36%)	142/380 27.64% (23.03% - 32.25%)
2.Relación cintura - cadera	231/381 60.63% (55.5% - 65.53%)	231/380 56.25% (51.26% - 61.24%)

TABLA 2. PREVALENCIA AJUSTADA POR EDAD DE LAS ANORMALIDADES METABÓLICAS INDIVIDUALES DEL SÍNDROME METABÓLICO

Al analizar los resultados de obesidad abdominal se observó una diferencia estadísticamente significativa dependiendo del criterio usado, circunferencia abdominal o índice cintura/cadera con una  $p < 0.001$ . Y cuando este mismo criterio se dividió por sexos, la diferencia sólo continuó para hombres (14/87 vs 68/87), con una  $p < 0.001$ .

La prevalencia ajustada por la edad de síndrome metabólico utilizando los criterios del NCEP, está resumida en la tabla 3.

SÍNDROME METABOLICO	PREVALENCIA NO AJUSTADA	PREVALENCIA AJUSTADA POR EDAD IC 95%
≥ 3 CRITERIOS	123/362 33.98% (29.10% - 38.8%)	23.64% (18.43% - 37.39%)

TABLA 3. PREVALENCIA NO AJUSTADA Y AJUSTADA POR EDAD DE SÍNDROME METABÓLICO

Cuando se analizó la prevalencia de síndrome metabólico utilizando como criterio de obesidad abdominal el índice cintura/cadera, no existió una diferencia estadísticamente significativa cuando se compararon con los criterios del ATP III. Tampoco se presentaron diferencias cuando se compararon por sexo.

**Conclusiones:** El síndrome metabólico tiene una alta prevalencia en El Retiro Antioquia. Debido a su impacto en la salud de la población y a que la piedra angular en su tratamiento es disminuir de peso y aumentar la actividad física, se deberían plantear estrategias para lograr estos objetivos.

Se debe realizar un estudio para definir cuál de los criterios se debe utilizar para definir obesidad abdominal.

## FISIOPATOLOGÍA

### Resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensatoria

La disminución de la sensibilidad a la insulina (resistencia a la insulina) puede ocurrir de una manera genética, o puede ser adquirida por factores ambientales.

## Consecuencias de la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensatoria

No todos los individuos resistentes a la insulina con hiperinsulinemia compensatoria desarrollan SM, dado que ni la resistencia a la insulina ni la hiperinsulinemia compensadora son los únicos reguladores de las anomalías. Por ejemplo, dos individuos pueden ser igual de resistentes a la insulina, e igual de hiperinsulinémicos, con un aumento comparable de la secreción de triglicéridos por el hígado, pero difieren de la capacidad de remover lipoproteínas ricas en triglicéridos del plasma. Como consecuencia, un sujeto podría tener niveles de triglicéridos de 140 mg/dl, mientras el otro podría tener una concentración de 180 mg/dl.

Esta situación es mucho más complicada en el caso de HTA. Inclusive, aunque la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia es responsable del aumento de la presión arterial en más del 50% de los casos de los pacientes con HTA esencial, podría existir una proporción de pacientes con HTA esencial, haciendo parte de uno de los componentes del SM.

La resistencia a la insulina no es una enfermedad por sí misma; es preferiblemente una anomalía fisiológica que aumenta el riesgo de desarrollar una o más de las anomalías del SM. De igual forma, no todos los pacientes desarrollan esas anomalías, ni el hecho de tener esas anomalías los confinan a la resistencia a la insulina. En otras palabras, la presencia de cualquier anomalía indica que el individuo puede tener resistencia a la insulina, y aumenta la posibilidad que otras anomalías puedan estar presentes.

Mientras más resistencia a la insulina, mayor probabilidad de tener hiperinsulinemia compensadora, y más probabilidad de tener Síndrome Metabólico.

Aunque las anomalías del SM pueden ocurrir de una manera independiente, se reconoce la relación que puede darse con la resistencia a la insulina e hiperinsulinemia con cada uno de los componentes del SM:

1. **Alteración del metabolismo de los carbohidratos:** la mayoría de los pacientes con SM pueden tener una glucemia en ayunas normal; sin embargo, la probabilidad que un individuo con intolerancia a los carbohidratos en ayunas o postcarga con 75 gr. tenga resistencia a la insulina aumenta.
2. **Metabolismo del ácido úrico:** las concentraciones plasmáticas de ácido úrico están aumentadas en los pacientes con resistencia a la insulina, asociadas con una disminución de la depuración renal del ácido úrico. A pesar de ello, es importante resaltar que las concentraciones de ácido úrico no son un muy buen predictor de resistencia a la insulina. Entonces, un aumento del ácido úrico aumenta la probabilidad que la persona tenga resistencia a la insulina, pero una concentración normal no indica que ésta sea sensible a la misma.
3. **Dislipidemia:** aumento de los niveles de triglicéridos y disminución en los niveles de HDL son hallazgos frecuentes en los pacientes con resistencia a la insulina. Esta es acompañada con unas LDL pequeñas y densas y un aumento en los remanentes ricos en triglicéridos en la fase postprandial. Estos cambios producen la dislipidemia aterogénica, la cual es la asociación mejor establecida con resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular.
4. **Hemodinámicos:** la HTA en los pacientes con resistencia a la insulina se explica por un aumento en la actividad del sistema nervioso simpático y un aumento en la retención de sodio renal.
5. **Hemostáticos e inflamatorios:** se han descrito aumento de los niveles del PAI 1, niveles de fibrinógeno y marcadores de inflamación como proteína C reactiva. Existe gran controversia en si estos hallazgos son simplemente un epifenómeno, aumentado por la aterogénesis en personas resistentes a la insulina, o tienen un papel causal en el desarrollo de enfermedad cardiovascular.
6. **Disfunción endotelial:** se ha descrito un aumento en la adherencia al endotelio de los mononucleares, asociado con un aumento de moléculas de adhesión celular y dimetilarginina asimétrica (un inhibidor endógeno de la óxido nítrico sintetasa), lo que produce una disminución de la respuesta vasodilatadora dependiente del endotelio.

## Obesidad y riesgo de desarrollar DM tipo 2

La obesidad es un potente factor para el desarrollo de DM tipo 2. El impacto que tiene la obesidad en la incidencia de DM es triple: índice de masa corporal alcanzado, duración de la obesidad y cambios recientes en el peso corporal, los tres contribuyen al riesgo de DM.

El riesgo relativo de desarrollar DM tipo 2 aumenta de una manera considerable a medida que aumenta el IMC. Esta relación se puede demostrar en el estudio "Nurse' Health Study", el cual siguió de una manera prospectiva a 114.000 pacientes por un período de 14 años.

Tomando como referencia un IMC < 22 Kg/m<sup>2</sup>, el riesgo ajustado por edad aumentó considerablemente con el aumento del IMC. Mujeres con un IMC de 35 o más tuvieron un aumento del riesgo de desarrollar DM tipo 2 de 93 veces. Inclusive las mujeres que se consideraron en sobrepeso tuvieron un riesgo mayor, siendo éste para las que tenían un IMC entre 25 y 26.9 de 8 veces, y para las que tenían un IMC entre 27 y 28.9 de 15.8 veces.

La ganancia de peso es también un importante determinante en el riesgo de desarrollar DM tipo 2, siendo más importante en aquellas personas que tienen mayor IMC basal.

En un estudio que incluyó más de 51.000 hombres entre 40 y 75 años, los participantes fueron agrupados en tertiles de acuerdo con su IMC a los 21 años. El riesgo de DM tipo 2 se correlacionó de una manera positiva con la ganancia de peso desde los 21 años en cada tercil, como con el IMC a los 21 años.

Pacientes con IMC mayores a 24, y al menos una ganancia de peso de 11 kg., tuvieron un aumento del riesgo de 21 veces de desarrollar DM tipo 2, comparado con personas con un IMC menor de 22 y con una ganancia de peso menor de 5 kg.

## **Papel de la obesidad en el desarrollo de la DM tipo 2**

Los datos epidemiológicos de varios estudios indican que las características clínicas de la resistencia a la insulina o los niveles de insulina plasmática en ayunas (como índice sustituto de resistencia a la insulina) son responsables de la alta incidencia de DM en los sujetos obesos. Desde el punto de vista metabólico, la resistencia a la insulina (según se determinó por medio de la técnica de clamp euglicémico en 1.400 sujetos europeos no diabéticos en el estudio EGIR) se presenta sólo en una fracción de los sujetos obesos, en tanto que la hiperinsulinemia es relativamente más frecuente.

Datos recientes informados por Gastadelli han demostrado que la acumulación de grasa visceral se asocia con un aumento de la gluconeogénesis y contribuye a la hiperglucemia en ayuno de los pacientes con DM tipo 2.

La resistencia a la insulina, a la lipólisis en el tejido grasa, es un fenómeno concomitante muy frecuente de la resistencia a la insulina del metabolismo de la glucosa en los sujetos obesos. El aumento resultante del aporte de sustratos grasos a los tejidos periféricos es otro mecanismo en la resistencia periférica a la insulina. A nivel del hígado un aumento del flujo de AGL agrava la resistencia a la insulina (porque sostiene la gluconeogénesis), y produce un aumento en la liberación de lipoproteínas ricas en triglicéridos.

## **Diferenciación entre Síndrome Metabólico y Diabetes Mellitus tipo 2**

La sensibilidad de la captación de glucosa por los tejidos mediada por insulina varía ampliamente entre individuos de una misma población. Cuando los individuos resistentes a la insulina no pueden mantener el grado de hiperinsulinemia necesaria para vencer la resistencia, se desarrolla la DM tipo 2. Sin embargo, individuos con resistencia a la insulina que secretan adecuada insulina para permanecer normoglucémicos, pueden tener aumento del riesgo de desarrollar una serie de anormalidades que configuran el Síndrome Metabólico (SM).

El SM es probablemente el marcador más cercano de la fase normoglucémica de la DM tipo 2, aunque no todas las personas con SM desarrollan DM tipo 2. Esto se debe probablemente a que para ello se requiere un segundo componente fisiopatológico, relacionado con un defecto en la secreción de insulina por las células beta del páncreas.

De todas maneras, los pacientes resistentes a la insulina desarrollan una hiperinsulinemia compensadora, tienen un aumento del riesgo de desarrollar las anormalidades que configuran el SM, así como de desarrollar enfermedad cardiovascular.

Debido a que la mayor causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes con DM tipo 2 es la enfermedad cardiovascular, y porque la mayoría de los pacientes con DM tipo 2 son resistentes a la insulina, se hace difícil la separación entre estos dos Síndromes. Sin embargo, el diagnóstico de DM tipo 2 es basado en el grado de hiperglucemia que incrementa el riesgo de desarrollar complicaciones microvasculares (retinopatía, neuropatía y nefropatía), y no en el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular.

## **Obesidad y resistencia a la insulina**

La obesidad no es una consecuencia de la resistencia a la insulina, pero es una variable fisiológica que disminuye la captación de glucosa por los tejidos periféricos, y está mediada por insulina. Además, no todas las personas resistentes a la insulina son obesos o con sobrepeso y viceversa; no todos los individuos con obesidad o sobrepeso son resistentes a la insulina.

Para aclarar el papel de la obesidad, ésta debe ser considerada como un factor que contribuye a la resistencia a la insulina, y no como una consecuencia de la alteración del metabolismo de la glucosa.

Esta relación entre la obesidad y la resistencia a la insulina no debe ser minimizada por la epidemia actual de la obesidad, la cual ha jugado un papel importante en el aumento en la incidencia de DM tipo 2 y de Síndrome Metabólico.

Uno de los problemas con los criterios diagnósticos de las diferentes asociaciones de SM es la definición de obesidad abdominal. Cuando se comparan la medición de circunferencia abdominal y la relación cintura - cadera encontramos que existe una diferencia que es estadísticamente significativa.

En dos estudios realizados en Colombia, San Isidro (Bogotá) y EL Retiro (Antioquia), se encontró una diferencia significativa en hombres cuando se definía obesidad abdominal por circunferencia abdominal o por cintura - cadera, pudiéndose subestimar la verdadera prevalencia de ésta. Esto es importante porque debemos realizar un estudio para definir cuál de los dos parámetros es mejor para definir obesidad abdominal en nuestra población.

## **Papel del tejido graso en el desarrollo de la resistencia a la insulina**

A lo largo de la historia de la humanidad, la mayoría de las poblaciones han evolucionado en ambientes restrictivos, en los cuales se requerían grandes cantidades de esfuerzo físico para obtener la comida en cantidades limitadas. Por tanto, no es de sorprenderse que el genoma humano tenga genes que predisponen al balance positivo de energía.

Los paradigmas predominantes para explicar el vínculo entre la obesidad y la resistencia a la insulina han sido el "ciclo de Randle" y la hipótesis visceral / porta. Esta hipótesis afirma que el aumento de la adiposidad, en especial la de los depósitos viscerales, conduce a un aumento del flujo de ácidos grasos libres e inhibición de la acción de la insulina a través del efecto de Randle sobre los tejidos sensibles a la insulina.

Dos nuevos paradigmas han surgido de estudios recientes de investigación, que pueden explicar los vínculos establecidos entre la adiposidad y la enfermedad.

Tres líneas de investigación respaldan "El síndrome de almacenamiento ectópico de la grasa": Primero, la incapacidad de desarrollar una masa de tejido adiposo adecuado "lipodistrofia", que produce como resultado almacenamiento ectópico de grasa en el hígado, músculo esquelético y célula beta pancreática.

En segundo lugar, la mayoría de los pacientes DM también derivan lípidos hacia el hígado, músculo esquelético, y probablemente hacia la célula beta del páncreas. La importancia de este hallazgo está demostrada por varios estudios en el que el grado de infiltración grasa de las células del músculo esquelético y el hígado guardan relación con la resistencia a la insulina.

En tercer lugar, el aumento del tamaño del adiposito se asocia con resistencia a la insulina y el desarrollo de DM. El aumento del tamaño de los adipositos puede representar la incapacidad de la masa de tejido de expandirse.

Estas tres observaciones respaldan la hipótesis de la "lipodistrofia adquirida" como vínculo entre la adiposidad y la resistencia a la insulina. El depósito de grasa ectópico puede ser el resultado de efectos aditivos o sinérgicos, incluidos el aumento de la ingestión de grasa en la dieta, la disminución de la oxidación de la grasa y el deterioro de la adipogénesis.

El paradigma endocrino se desarrolló en paralelo a la hipótesis del "Síndrome de almacenamiento ectópico de grasa". El tejido adiposo secreta diversas hormonas endocrinas como leptina, IL-6, angiotensina II, adiponectina y resistina. Desde este punto de vista, el tejido adiposo desempeña una función crítica como glándula endocrina, secretando numerosos factores que potencian los efectos del metabolismo en los tejidos distantes.

Durante muchos años se pensó que cuando el aporte de energía sobrepasaba al gasto, el exceso de combustible se almacenaba de una manera pasiva en los adipositos. Sólo se vino a apreciar el papel activo que estas células desempeñaban en el metabolismo de la energía cuando se descubrió la leptina, la cual funciona como una hormona para regular el balance de la energía a través de los receptores en el hipotálamo.

Desde entonces, y hasta ahora, se ha demostrado que el adiposito es una célula endocrina, y que actúa en los procesos fisiológicos para regular el metabolismo energético global.

La diferenciación de los preadipocitos en adipositos implica la activación de una cascada de factores de transcripción que regula varios cientos de proteínas responsables de las funciones multidimensionales de la célula grasa.

Se ha demostrado que tres familias de factores de transcripción desempeñan un papel fundamental en la regulación del proceso de diferenciación. Entre éstos se encuentra el receptor gamma activado por el proliferador de los peroxisomas (PPAR), que se considera como un regulador maestro de la adipogénesis, el cual dirige una vía unificada que gobierna todo el programa de la diferenciación. Estos pertenecen a la superfamilia de los receptores nucleares de hormonas, y como tal, precisan de la interacción de un ligando para tornarse activo en la función de transcripción.

Se ha demostrado que los ácidos grasos polinsaturados de cadena larga (PUFA) y sus derivados (eicosanoides), así como varios componentes sintéticos, de los cuales los más importantes son las tiazolidinedionas, son ligando de estos receptores.

El tratamiento a los individuos resistentes a la insulina con TZD mejora la sensibilidad a la misma a través de mecanismos que comprometen la activación de los PPAR gamma en los adipositos.

Los mecanismos exactos son desconocidos, pero varios investigadores consideran que el influjo de grasa dentro de la célula y fuera de la circulación es importante, como lo es el aumento de la secreción de péptidos ( adiponectina ) que aumenta la acción de la insulina en el hígado y el músculo.

Otros efectos podrían incluir una supresión de la producción en el tejido adiposo de otros péptidos que se consideran causantes de la resistencia a la insulina, principalmente resistina y citoquinas.

## TRATAMIENTO DEL SÍNDROME METABÓLICO

Cuando se analiza el tratamiento de los pacientes con SM se debe hacer una diferenciación entre los que están encaminados a mejorar la resistencia a la insulina y aquellos que están dirigidos a tratar las anomalías específicas del SM.

### A. Los que están dirigidos a mejorar la resistencia a la insulina:

1. **Cambios terapéuticos en el estilo de vida:** como se describió previamente, la adiposidad y la actividad física son poderosos moduladores de la captación de glucosa por los tejidos periféricos mediados por la insulina. Lo más importante, y en contraste a otros factores de riesgo que afectan la acción de la insulina, éstos son modificables.

Una pérdida de peso de 5 a 10% en pacientes con sobrepeso u obesidad, quienes son resistentes a la insulina, puede aumentar significativamente la sensibilidad de la insulina y mejorar las anomalías del SM, así como disminuir el riesgo de desarrollar DM.

El aumento de la actividad física en personas resistentes a la insulina también tiene gran utilidad y proporciona dos beneficios: por un lado, un incremento en el gasto de energía puede ayudar a los pacientes a perder peso o a mantener la pérdida de peso; y por otro, si el aumento del gasto energético es importante, puede mejorar la sensibilidad de insulina directamente con aproximadamente un ejercicio aeróbico de 30 a 40 minutos, con una frecuencia de cuatro veces por semana.

La mejor evidencia del efecto benéfico de los cambios terapéuticos en el estilo de vida viene de los recientes ensayos clínicos controlados, que muestran que la combinación de pérdida de peso y aumento de la actividad física puede disminuir la incidencia de DM tipo 2 en individuos de alto riesgo.

Antes de finalizar los beneficios de la pérdida de peso, se debe enfatizar en los siguientes tres puntos: 1. No todos los individuos obesos o con sobrepeso son resistentes a la insulina o tienen manifestaciones de SM, y la pérdida de peso no aumenta la sensibilidad a la insulina en ese grupo de pacientes. 2. No existe evidencia que los pacientes obesos resistentes a la insulina tengan mayor dificultad en la pérdida de peso con dietas restrictivas en calorías, en comparación con los pacientes obesos que no son resistentes a la insulina. 3. No parece que la capacidad de perder peso en respuesta a las dietas de restricción de calorías varíe en función a la composición de los macronutrientes de la dieta.

2. **Farmacológica:** dada la dificultad de los cambios en el estilo de vida y la limitación en la eficacia en algunos individuos, tendría cabida el uso de drogas. En este contexto, las tiazolidinedionas (TZD) serían capaces de mejorar la resistencia a la insulina. Sin embargo, estos medicamentos sólo están aprobados por la FDA para pacientes DM, y no existe evidencia que permita la utilización en pacientes no DM con SM. El potencial beneficio de estos medicamentos hace que en estos momentos sean evaluados, estando a la espera del resultados de esos estudios.

Aunque la metformina no actúa directamente en la disminución de la resistencia a la insulina, puede ofrecer un papel importante en el manejo de los pacientes con SM. De otra parte, aunque no fue tan efectiva como los cambios terapéuticos en el estilo de vida y la actividad física, sí disminuyó la progresión a DM tipo 2 en pacientes con intolerancia a los carbohidratos.

Dada la importancia de la obesidad en el desarrollo de resistencia a la insulina en personas susceptibles, el tratamiento de la obesidad puede jugar un papel importante en el manejo de los pacientes con sobrepeso u obesidad y SM. Si los pacientes no pueden perder de peso con cambios terapéuticos del estilo de vida, se podría utilizar orlistat o sibutramina para disminuir de peso.

### B. Tratamiento dirigido a las anomalías individuales del SM:

1. **Cambios terapéuticos del estilo de vida:** algunos principios se deben tener en cuenta cuando se trata un paciente con resistencia a la insulina y con manifestaciones del SM. Se deben evitar dietas bajas en grasas y altas en carbohidratos, al menos que se desee perder de peso. Mientras más resistente a la insulina es un paciente debe secretar más insulina para mantener la homeostasis de la glucosa. Como consecuencia, en ausencia de pérdida de peso, las manifestaciones del SM pueden ser acentuadas cuando se incrementa la cantidad de carbohidratos en la dieta.

Una simple alternativa es minimizar la ingesta de grasas saturadas, las cuales pueden ser reemplazadas por grasas monoinsaturadas en vez de carbohidratos, manteniendo una moderada ingesta de estos últimos. Además, esta dieta es eficaz para disminuir los niveles de colesterol LDL. Adicional beneficio puede ser obtenido aumentando la ingesta de fibra soluble.

2. **Farmacológica:** en ausencia de que exista una droga que sea capaz de corregir todas las anomalías del SM, se necesitan drogas dirigidas a corregir las anomalías individuales del SM (HTA, dislipidemia) que persisten a pesar de los cambios en el estilo de vida.

No existen unas guías basadas en la evidencia dirigidas a proporcionar las metas terapéuticas de las manifestaciones centrales del SM, pero se deben hacer esfuerzos por obtener adecuados niveles de presión arterial, glucosa y lípidos.

## BIBLIOGRAFIA

1. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*. 2002;288:2709-2716.
2. Isomaa B, Almagren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2001;24:683-689.
3. Executive Summary of The Third Report of the National Cholesterol Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-2497.
4. Hanson RL, Imperatore G, Bennett PH, Knowler WC. Components of the "Metabolic Syndrome" and Incidence of Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2002; 51: 3120-3127.
5. Wilson PWF, Kannel WB, Silbershats H, et al. Clustering of Metabolic Factors and Coronary Heart Disease. *ARCH INTERN MED*.1999;159: 1104-1109.
6. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002;287:356-359.
7. Censo de la población de "El Retiro" por la estratificación del SISBEN. 1994.
8. Aschner P, King H, Triana de Torrado M, Rodríguez BM. Glucose Intolerance in Colombia. *Diabetes Care*. 1193;16:90-93.
9. Aschner P. Datos no publicados.

## EVALUACIÓN CONSULTADA

1. Cuál de los siguientes criterios hacen parte del síndrome metabólico, según la IDF:
  - a. Niveles de triglicéridos mayores a 150 mg/dL
  - b. Circunferencia de cintura mayor de 80 en hombres caucásicos
  - c. Colesterol HDL mayor de 50 mg/dl en mujeres
  - d. Glucemia en ayunas menor a 100 mg/dL
2. Cuál de los siguientes factores se considera un prerrequisito para el diagnóstico de síndrome metabólico, según la nueva definición de la IDF:
  - a. Glucemia mayor de 100 mg/dL en ayunas
  - b. Hipertensión arterial
  - c. Obesidad central
  - d. Hipertriglicidemia
3. Una de las siguientes afirmaciones es cierta en relación con la resistencia a la insulina:
  - a. Siempre es secundaria a factores ambientales
  - b. Invariablemente su presencia resulta en síndrome metabólico o diabetes mellitus
  - c. Se considera una anomalía fisiológica que aumenta el riesgo de desarrollar una o más de las anomalías del síndrome metabólico
  - d. Mientras más resistencia a la insulina, menor probabilidad de tener hiperinsulinemia compensadora
4. Cuál de las siguientes situaciones se asocian con la resistencia a la insulina:
  - a. Disminución de la concentración plasmática de ácido úrico
  - b. Dislipidemia aterogénica
  - c. Disminución del sistema nervioso simpático y disminución de la retención de sodio renal
  - d. Disminución en la adherencia al endotelio
5. Una de las siguientes afirmaciones es cierta en relación con la obesidad y el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2:
  - a. El cambio reciente en el peso corporal no contribuye al riesgo de diabetes mellitus
  - b. La resistencia a la insulina se presenta en todos los sujetos obesos
  - c. La acumulación de grasa visceral se asocia con una disminución de la gluconeogénesis
  - d. El riesgo relativo de desarrollar diabetes tipo 2 aumenta a medida que aumenta el IMC

# SÍFILIS Y EMBARAZO

MARÍA NAZARETH CAMPO  
Médico Ginecólogo  
Docente Facultad de Medicina  
Universidad Pontificia Bolivariana

## DEFINICIÓN

La sífilis es una infección sistémica crónica transmitida por una espiroqueta llamada *Treponema pallidum*, visible al microscopio de campo oscuro, que se transmite habitualmente por vía sexual, y se caracteriza por episodios de enfermedad activa y periodos de latencia. 1, 2 La incubación tiene una duración de 3 a 90 días (promedio de 21 días).

## HISTORIA

Etimología de la palabra sífilis: Proviene de "Siphylis": personaje del poema de Morbo Gálico (Girolamo Fracastoro 1483 - 1553).

La enfermedad se remonta a la cultura China, en donde se definió como la "lepra alterada". La primera epidemia se reportó en 1493 en Europa, después del descubrimiento de América, y recibió el nombre de Buba o Gálico. Otras epidemias se presentaron en 1900, 1943 y 1980, relacionadas con la inmigración, conducta sexual promiscua y uso de drogas psicoactivas.

## ETIOLOGIA

Germen: *Treponema pallidum*.  
Espiroqueta 6 - 15 m, delgado.  
Visible al microscopio de campo oscuro.

### Formas de transmisión:

1. Sexual: El riesgo de infección después del contacto sexual con alguien infectado es del 30 %.
2. Transfusión de sangre o sus productos.
3. Inoculación directa del germen.
4. Vertical: paso de la infección de la madre infectada al feto.

## **EPIDEMIOLOGÍA**

La prevalencia en los Estados Unidos es de 0.02%- 4.5%. En general, se tiene una prevalencia de 5 por cada 100.000 habitantes.

La incidencia reportada en 1992 fue de 20.6 casos por 100.000 nacidos vivos en Estados Unidos; actualmente se reportan 2.5 / 100000, aunque hay sitios de mayor incidencia como lo es África, donde la reportada es de 15 / 100.000, mostrándose una disminución de 78% en sífilis congénita entre 1992 - 1998.

El reporte de casos fue de 4.408 en 1990; a 529 casos en el 2000.

Analizando la situación se han presentado variaciones coyunturales:

En 1982 la incidencia era de 14.6 / 100.000, con un aumento de la conducta homosexual y bisexual.

En 1988 se dio un aumento de la sífilis congénita, principalmente en negros e hispanos, asociado a que más del 50% no realizó control prenatal.

En América Latina y el Caribe las proporciones de incidencia de sífilis primaria, secundaria y sífilis congénita son 2 a 5 veces mayores que en países desarrollados. Por ejemplo, en mujeres gestantes de alto riesgo (trabajadoras sexuales), las tasas de seroprevalencia de sífilis se situaron entre 1,7% y 7,4%.

En Colombia, la enfermedad se encuentra distribuida en todo el país, siendo Antioquia, Cundinamarca, Risaralda, Santander y Valle del Cauca las regiones con el mayor porcentaje de casos en los últimos 22 años. (Tasas de sífilis congénita ente 1,3 y 3 por mil RN vivos). Sin embargo, dentro de los datos recolectados se encontró un 20% de subregistro, el cual se acepta que pudo haber sido mayor, además las regiones del Caribe, Chocó y Boyacá no notificaron apropiadamente sus casos.

## **FISIOPATOLOGÍA**

El *Treponema Pallidum* atraviesa rápidamente las mucosas intactas y abrasiones microscópicas de la piel y en pocas horas alcanza linfáticos y sangre, causando una infección sistémica mucho antes de que aparezca la lesión primaria.1,2,3

La lesión primaria se define como Chancro primario, y aparece después de tres semanas (3 - 90 días). Se caracteriza por ser una lesión ulcerada, fondo rojo, redondeada y base indurada, con bordes definidos, no dolorosa; por lo general, en 80 % de los casos va acompañada de adenopatía localizada, no dolorosa.1,2

La lesión primaria desaparece sin tratamiento después de 3 - 8 semanas, continúa la diseminación hematológica hasta producir endarteritis obliterativa, la infección secundaria y demás complicaciones.

## **CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD**

Según las manifestaciones clínicas, la sífilis materna se puede clasificar de la siguiente manera:

### **SÍFILIS PRIMARIA**

Se caracteriza por la presencia del chancro primario, el cual se puede localizar en el periné, en los labios mayores, región anal y mucosa rectal.

Pueden existir presentaciones atípicas en los siguientes casos: 1 en pacientes con HIV pueden presentarse lesiones múltiples.

Reinfección.

Inmunosupresión de otro origen.

### **SÍFILIS SECUNDARIA**

Se considera como la gran imitadora. Sus principales manifestaciones son mucocutáneas, se da por una espiroquetemia (bacteremia), por compromiso difuso por el *Treponema P.* Hasta en el 15 % de los casos se observa todavía el chancro primario en fase de curación.

Tiene una duración de 3 - 12 semanas sin tratamiento, desencadenando posteriormente la fase latente de la enfermedad. Virtualmente todos los adultos progresan a este estadio 4 - 10 semanas posterior a la aparición del chancro.

## **Manifestaciones:**

1. Plamoplantares: lesiones maculo-papulares, simétricas bilaterales, denominadas blancos de tiro.
2. Rash Cutáneo: denominado sifilides.
3. Mucosas: lesiones maculares caracterizadas por parches en lengua, boca u otras mucosas.
4. Linfadenopatías generalizadas, principalmente epitrocleares.
5. Condiloma Latum genitales.
6. Un tercio de las pacientes con sífilis secundaria presentan afección del sistema nervioso central, compromiso de pares craneanos, uveítis anterior.<sup>5,6</sup>
7. Síntomas constitucionales.
8. Espiroquetemia que puede llevar a Hepatitis, Síndrome nefrótico.
9. Alopecia Areata.

El embarazo presenta síntomas simuladores que pueden confundir el diagnóstico, como la alopecia, manifestaciones dermatológicas como son lívido reticulares o prurigo gravídico, cambios cervicales que pueden dejar desapercibido el chancro primario cervical; sin embargo, la prueba serológica tomada como screening nos permite identificar la enfermedad . 4, 7

## **SIFILIS TERCIARIA**

Se presenta en un 20- 30 % de los adultos no tratados,<sup>1,8</sup> y se caracteriza por afección de los siguientes órganos:

### **SISTEMA NERVIOSO CENTRAL**

Se da en el 7% de los pacientes adultos sin tratamiento; su patogenia ocurre por la respuesta inmune retardada exagerada a los antígenos treponémicos, más que el *Treponema Pallidum viable* .<sup>8,9</sup>

Se clasifica de la siguiente manera:

- **Asintomática:** Se reconoce al analizar el líquido cefalorraquídeo, y se detecta por los test no treponémicos o treponémicos presentes.
- **Sintomática:** Puede dividirse según la zona comprometida:
  - **Meningovascular:** Se da por secuelas de endarteritis inflamatorio en las meninges, cerebro, médula espinal, causando hemiplejía, hemiparesia, afasia o convulsiones.
  - **Parenquimatosa:** Se caracteriza por la degeneración de células nerviosas de la corteza cerebral, que provoca paresia general, tabes dorsal.

## **COMPROMISO DE PARES CRANEANOS**

### **SISTEMA CARDIOVASCULAR**

**Aortitis sifilítica:** Se caracteriza por el compromiso de la vasa vasorum, que produce necrosis medial aórtica. Se presenta en el 10 % de adultos no tratados.<sup>6,10</sup>

**HUESOS:** Infección y deformidad.

**VÍSCERAS:** Por diseminación.

**PIEL:** Considerada manifestación benigna denominada Gomas

Granulomatosas. Se da en el 15% de los adultos no tratados .

Según la duración de la enfermedad, se puede clasificar así:

## **LATENTE**

Infectividad variable que se caracteriza por evidencia serológica de sífilis asintomática, que puede complicarse con recaídas que se asemejan a sífilis secundaria entre el 20 - 25 %. El 90 % de estas recaídas son en el primer año de infección. Se presenta 3 - 12 semanas después de comenzar la sífilis secundaria; las lesiones se curan y la paciente entra en período de latencia asintomático.

**Latente precoz:** Si la duración es menor o igual a un año.

**Latente tardía:** Duración mayor de un año o desconocida.

Muchas organizaciones de la salud agrupan los estadios primario, secundario y latente temprano como sífilis temprana. Los tres estadios son infecciosos y pueden ser tratados como regímenes antimicrobianos similares.<sup>11</sup>

## **SÍFILIS GESTACIONAL (SG)**

Se trata de la presencia de infección por *trponema pallidum* en una mujer en gestación. Detectando, diagnosticando y tratando adecuadamente y oportunamente la SG se puede prevenir la sífilis congénita. Es muy importante que todo médico que atienda a una mujer embarazada piense en la posibilidad de esta infección y la descarte (o confirme para tratarla).

El interrogatorio es clave para el diagnóstico. Toda embarazada se debe interrogar sobre antecedentes de ella y el compañero o esposo: comportamiento sexual de riesgo de Infecciones de Transmisión Sexual (ITS), serologías previas positivas, síntomas y signos de sífilis primaria, secundaria etc.

En el examen físico deben buscarse los signos de Sífilis que puedan estar presentes de acuerdo con el estadio de la enfermedad.

Los resultados de las pruebas que el médico solicite deben ser cuidadosamente interpretados por él, haciéndoles seguimiento cuando sea necesario. No debe olvidarse que existe el riesgo de adquirir la enfermedad o reinfectarse durante el embarazo.

Al momento del parto siempre debe hacerse un examen detallado del mortinato o recién nacido para detectar signos de sífilis congénita. Si hay antecedentes importantes, debe realizarse un examen y descripción macroscópica de placenta y cordón y enviarlos para estudio microscópico.

## **SÍFILIS CONGENITA**

Se define como la transmisión del *trponema Pallidum* desde una mujer con sífilis al feto, y se puede producir en cualquier momento del embarazo. Los cambios cervicales durante el embarazo como hiperemia, eversión y fragilidad facilitan la entrada o acceso, así como guiar la espiroquetemia. Es una infección multisistémica que hace un amplio rango de gravedad y formas diferentes de presentación.<sup>12</sup>

La afectación fetal ocurre en cualquier momento de la gestación; la ausencia de cambios histopatológicos en fetos menores de 20 semanas se atribuye a la inmunoincompetencia fetal, más que a algún efecto protector del trofoblasto en esta etapa<sup>1</sup>. Por ende, la sífilis puede producir aborto, trabajo de parto pretérmino, mortinatos, muerte perinatal y RN con SC temprana o tardía<sup>1, 3</sup>. De los RN vivos infectados, el 66% no presentan síntomas de la enfermedad al momento del nacimiento, pero los desarrollarán posteriormente<sup>1, 6, 9</sup>.

Por lo anterior es importante tener en cuenta los factores de riesgo maternos que deben hacer sospechar sífilis en una gestante y que son:

- Madres adolescentes y/o solteras
- Promiscuidad sexual
- Ausencia de control prenatal
- Contacto con personas que hayan padecido Enfermedades de Transmisión sexual (ETS), incluyendo SIDA
- Uso de drogas ilícitas

- Historia personal de ETS
- Grupos sociales desfavorecidos.

Se han definido una serie de criterios clínicos para definir sífilis congénita; se necesita una combinación de hallazgos serológicos maternos y neonatales.<sup>12</sup>

Se presenta en el 50% de las pacientes con sífilis primaria y secundaria, mientras que el otro 50% presenta infección neonatal. El 40% de las pacientes tiene sífilis latente temprana, 6 - 14 % la latente tardía, y el 10% restante tiene sífilis terciaria.<sup>13,14</sup>

Es importante tener presente que entre más reciente sea la infección materna, mayor es la gravedad congénita, la cual empeora según el momento de la infección. Es mayor si se presenta en el primero y segundo trimestre; muchos infectados en el tercer trimestre o en el momento del parto tienen serología negativa o son lactantes asintomáticos.

La forma de transmisión al feto (transmisión vertical) puede ser:<sup>1,13</sup>

**Transplacentaria:** Infección en cualquier momento de la gestación, siendo la más frecuente.

**En el canal del parto:** En contacto con la lesión genital.

La sífilis puede afectar profundamente el embarazo, produciendo:<sup>1,13</sup>

- Aborto espontáneo.
- Hidrops fetales no inmune.
- Restricción del crecimiento intrauterino: 21%.<sup>15</sup>
- Parto prematuro: 28%.<sup>16</sup>
- Muerte perinatal: 14 - 35 %.<sup>13,17</sup>
- Infección neonatal.

## **MANIFESTACIONES DE LA SÍFILIS CONGÉNITA**

El cuadro clínico congénito se asemeja al secundarismo del adulto. Se clasifica en sífilis congénita temprana y tardía. Pueden observarse hallazgos en útero como: Hidrops no inmune y ascitis.<sup>16</sup> Se caracteriza principalmente por:

**Sífilis congénita temprana:** Manifestaciones que se presentan en los dos primeros años de vida.

- Erupciones vesiculobullosas palmo-plantares que se inician entre los cuatro días y tres semanas de vida.
- Síndrome seudogripal (23%), que puede agrupar:
  - Signos meníngeos.
  - Lagrimeo (iritis).
  - Secreción nasal por inflamación de mucosas.
  - Síntomas orofaríngeos. Placas.
- Artralgias que se presentan por periostitis denominado tibia en Sable, osteocondritis y osteomielitis. Producen anomalías radiográficas (61 %).
- Linfadenopatía generalizada: Cervical, epitrocLEAR, inguinal, axilar, poplítea (32%).
- Hepatoesplenomegalia (51 %).
- Ictericia.

- Condiloma latum, caracterizado por un exantema maculopapular que coalesce. Puede o no asociarse a petequias (35 %).
- Pseudoparálisis de Parrot (28 %).
- También puede encontrarse neumonitis, miocarditis, nefrosis, seudoparálisis.

## **SÍFILIS CONGENITA TARDÍA**

Manifestaciones después de dos años de vida:

- Deformidad del paladar (76%).
- Distrofia dental (55%).
- Prominencia frontal (30 - 86%).
- Queratitis intersticial (20 - 50 %).
- Anormalidades óseas radiográficas (30 - 46%).
- Nariz en silla de montar (10 - 30 %).
- Sordera (VIII par craneano) (3 - 4 %).
- Neurosífilis (1 - 5 %).

**Tríada de Hutchinson:** Distrofia dental, queratitis intersticial, nariz en silla de montar. Patognomónica, presente aproximadamente en un 30% de los pacientes.

Pacientes neonatales con riesgo de infección: <sup>2,18</sup>

1. Hijos de madres sin tratamiento.
2. Madres con tratamiento diferente a Penicilina.
3. Madres con fracaso en el tratamiento.
4. Madres quienes no tienen claridad sobre si se les realizó o no el tratamiento.
5. Madres con sífilis temprana, en quienes los títulos de laboratorio inespecífico no han disminuido cuatro ó más veces los títulos, o han permanecido estables, o han aumentado cuatro ó más veces los títulos.

A estos neonatos se les debe realizar:<sup>18</sup>

- VDRL O RPR.
- Análisis de líquido cefalorraquídeo para: VDRL, células, proteínas. Es importante esta punción, porque el 40% de los lactantes infectados, aún los asintomáticos, tienen anormalidades en el líquido cefalorraquídeo.
- Radiografías de huesos largos.
- Hemoleucograma, plaquetas y función hepática.
- Si el neonato es sintomático, además de todos los exámenes anteriores se le debe realizar examen oftalmológico y auditivo.

## **DIAGNÓSTICO DE SÍFILIS CONGENITA**

### **ANÁLISIS DE LA PLACENTA**

**Macroscópico:** Se caracteriza por observarse una placenta grande, pálida, edematosa.

**Microscópico:** Identifica:

- El *Treponema Pallidum* por tinción de plata metenamina.
- Identificación de vellosidades inmaduras.
- Vellosidades de proyección bullosas.
- Proliferación endovascular y perivascular.

En el neonato, el análisis del cordón, imagen como "percha barbero", permite tener en cuenta los hallazgos histológicos como funisitis necrozante macroscópica. Microscópicamente se encuentra: velitis proliferativa focal, endarteritis obliterante, vellosidades inmaduras.

No tienen importancia el análisis de anticuerpos Ig G materna por su paso transplacentario; sólo importa la Ig M neonatal (anticuerpos antitreponémicos fluorescentes específicos). Sin embargo en nuestro medio no está disponible.

La anatomía patológica descrita es muy conocida, pero el mecanismo no es claro todavía.

## PRUEBAS SEROLÓGICAS NEONATALES

No treponémicas y treponémicas. Ver más adelante.

En los mortinatos con sospecha de sífilis es importante el análisis detallado del feto, la placenta y el líquido amniótico si es posible.

## DIAGNÓSTICO MATERNO

En sífilis primaria y sífilis secundaria se realiza toma del material de la lesión para llevar a cabo un prueba de Campo Oscuro e identificar el *Treponema Pallidum*. Sin embargo esta prueba presenta limitantes cuando se trata de pacientes con sobreinfección, quienes han recibido o están recibiendo antibióticos, lesiones caso curadas, pues podría no detectarse el germen.

## PRUEBAS SEROLÓGICAS

### a) Serológicas no treponémicas o inespecíficas <sup>14,19,30</sup>

Estas pruebas miden anticuerpos contra la mezcla de lípidos (uniones de los lípidos), incluidas las cardiolipinas. Son:

**VDRL (venereal disease research laboratory):** Sensibilidad en las sífilis primaria de 78% - 86 %, secundaria del 98% - 100%, y latente 95% - 98% . Especificidad: 85% - 99 %.

Pueden no detectarse anticuerpos no treponémicos hasta en el 20% de los adultos con chancros, durante la primera semana de sífilis primaria. 19

De otro lado, existen casos individuales que tienen probabilidad de presentar falsos positivos serológicos. Estos se dan en un 1 % de los casos, y se caracterizan por títulos bajos como son: <sup>20</sup>

- Enfermedades del colágeno.
- Uso de drogas intravenosas.
- Enfermedad maligna avanzada.
- Tuberculosis.
- Malaria.
- Enfermedad Rickettsial y virales..
- Errores de laboratorio.
- Muchos estudios refieren el embarazo, aunque la medicina basada en la evidencia no lo aprueba.

**RPR (Rapid Plasma Reagin):** Sensibilidad: 91 %. Especificidad: 95%.

Los principales inconvenientes de estas pruebas son su baja sensibilidad en las etapas iniciales de la sífilis y la interpretación de los resultados obtenidos en el recién nacido. Anteriormente, un título mayor de 1:8 se consideraba como un verdadero positivo y un título menor un falso positivo.

Si bien es cierto que las reacciones falsas positivas producen títulos bajos, en algunas ocasiones pueden tener títulos muy altos (hasta de 1:64), como ocurre con las personas que consumen cocaína; por esto la dilución no se considera apropiada para definir los falsos positivos. Además, teniendo en cuenta la sensibilidad de las pruebas en las etapas tempranas de la infección, los títulos bajos no descartan la enfermedad, porque pueden ser el reflejo del inicio de la respuesta de anticuerpos ante una infección reciente<sup>12</sup>. Por lo tanto, en caso de que haya pruebas reactivas debe solicitarse una prueba treponémica.

El valor de estas pruebas en el recién nacido es discutido, debido al paso transplacentario de anticuerpos de tipo IgG de la madre al RN. Sólo el 22% de los RN infectados presentan títulos 4 veces mayores que los maternos, lo cual haría el diagnóstico de infección.

La mayor utilidad de las PNT está en el tamizaje y en el seguimiento de los pacientes, el cual debe realizarse, idealmente, con el mismo método, laboratorio y bacterióloga. Los títulos deben disminuir 4 veces, lo que equivale a un cambio en dos diluciones. Un resultado igual, una disminución menor de la esperada o el aumento en las diluciones son signos de actividad de la enfermedad, tratamiento parcial o reinfección.

#### **b) Serológicas treponémicas específicas<sup>14,19</sup>**

Consisten en la medición de anticuerpos IgM específicos.

**FTA - ABS (Fluorescent Treponemal Antibody Absortion):** Sensibilidad 84 - 92 % . Especificidad: 96%.

**MHA-TP (Microhemoagglutination Test for T. Pallidum).**

**TPI (T. Pallidum Immobilization).**

**PCR (Polimerasa Chain Reaction).** Detecta genoma de T Pallidum en el espécimen clínico.

Fenómeno Prozona: Se define como el exceso de anticuerpos circulantes: no permite determinarlos y hace que la prueba defina la ausencia de enfermedad, considerándose así un falso negativo.<sup>21</sup>

### **CONDICIONES ESPECIALES**

Indicaciones de muestra de líquido cefalorraquídeo en pacientes que presenten: <sup>2,14</sup>

- Síntomas y signos neurológicos.
- Síntomas y signos ópticos.
- Compromiso de pares craneanos.
- Fracaso en el tratamiento.
- Sífilis latente tardía activa (aortitis, gomas, iritis).
- Infección por HIV.
- Idealmente a los adultos con enfermedad de duración desconocida, valoración individualizada en las personas que tienen una enfermedad mayor de un año.

**Análisis de LCR:** Se debe valorar el VDRL, donde existe una especificidad del 100%, así como una valoración de células. Es significativo si hay más de cinco leucocitos por mm y alteración de proteínas.

### **CONTROL PRENATAL**

Todo orienta a que el tratamiento materno casi siempre resulte exitoso para prevenir la sífilis congénita.

Las pruebas de screening se realizan en la primera consulta prenatal, luego cada trimestre y en el momento del parto.

Si por la ecografía se detecta hepatomegalia, ascitis, hidrops no inmune se hablará de una infección fetal severa, donde el tratamiento probablemente no sea exitoso. El parto temprano evitaría la reacción placentaria al tratamiento.

### **TRATAMIENTO**

Desde 1940, con el descubrimiento de la penicilina, cambió completamente la evolución de esta enfermedad. El tratamiento elegido está claramente relacionado con la clasificación clínica y duración de la enfermedad. Se trata de la penicilina, pues se ha demostrado que el mantener uniforme los niveles treponémicos, por lo menos durante siete días, permite obtener los mejores resultados. Su eficacia es del 98 %, y la mayoría de los fracasos son reinfecciones.<sup>22,23</sup>

La sífilis primaria, secundaria, latente temprana se tratan de la siguiente manera: Penicilina acuosa Benzatínica 2.400.000 IM, dosis única.<sup>22</sup>

Sífilis latente tardía: Penicilina acuosa Benzatínica 2.400.000 IM cada semana por tres dosis (total de 7.200.000).

Neurosífilis: Penicilina G cristalina acuosa: 3.000.000 a 4.000.000 IV cada 4 horas por 10 - 14 días, o Penicilina G procaínica 2.400.000 IM día por 10 - 14 días, más Prebenecid 500 mg VO cada 6 horas por 10 - 14 días.

Algunos expertos sugieren agregar Penicilina G Benzatínica 2.400.000 IM cada semana hasta completar tres semanas.

En casos de alergia a la penicilina en la paciente no embarazada existen alternativas de manejo (Eritromicina cada 6 horas por 10 días, o Tetraciclina 500mg cada 6 horas, o Doxiciclina 100mg cada 12 horas por 10 días). De todas maneras, durante el embarazo y en todas las pacientes que tienen una duración de la enfermedad mayor de un año es necesario la desensibilización, ya que las alternativas no tienen efecto transplacentario sin tener impacto en la sífilis congénita, en sífilis terciaria y neurosífilis.<sup>24</sup> (Ver tabla).

## PROTOCOLO DE DESENSIBILIZACIÓN A LA PENICILINA

# DOSIS	Suspensión de Fenoximetilpenicilina Unidades / ml	Cantidad Penicilina Unidades	Dosis Acumulada
1	1.000	100	100
2	1.000	200	300
3	1.000	400	700
4	1.000	800	1.500
5	1.000	1.600	3.100
6	1.000	3.200	6.300
7	1.000	6.400	12.700
8	10.000	12.000	24.700
9	10.000	24.000	48.700
10	10.000	48.000	96.700
11	80.000	80.000	176.700
12	80.000	160.000	336.700
13	80.000	320.000	656.700
14	80.000	640.000	1.296.700

Obstet Gynecol Clin North Am 1989; 16:479-494

### Anotaciones

- Observar durante 30 minutos antes de aplicar la penicilina.
- Intervalo entre las dosis: 15 minutos.
- Tiempo transcurrido: 3 horas, 45 minutos.

### REACCIÓN JARISCH HERXHEIMER

Esta reacción es común después del tratamiento de la sífilis primaria, y puede complicar el tratamiento a algunas mujeres embarazadas. Se caracteriza por una reacción sistémica de etiología incierta, que ocurre luego del tratamiento con penicilina contra sífilis activa, y se relaciona con el comienzo de la destrucción de las espiroquetas, mediado por interleuquinas y prostaglandinas.<sup>25, 26</sup>

Se manifiesta por hipertermia, taquicardia, hipotensión, vasodilatación, malestar general, cefalea y lesiones eritematosas dolorosas. En general, provoca pocas consecuencias y cede después de 24 horas.

Durante el embarazo puede desencadenar una amenaza de parto prematuro, taquicardia fetal, disminución de movimientos fetales, desaceleraciones tardías. Si se desencadena un trabajo de parto, por lo general está asociado a un feto sifilítico.

Su manejo es con antipirético, líquidos endovenosos, oxígeno, antiprostaglandínicos y esteroides.

## MANEJO DEL NEONATO

Penicilina cristalina 100.000 a 150.000 uds por Kg. / día. Los primeros 7 días 50.000uds / Kg. / cada 12 horas, luego cada 8 horas hasta 10 -14 días.

## SEGUIMIENTO DE PACIENTES <sup>11,18</sup>

1. Investigación epidemiológica.
2. Rastreo de contactos.
3. Prueba de HIV.
4. Durante el control prenatal, pruebas serológicas cada mes hasta el parto, luego en el posparto de la siguiente manera: Sífilis latente temprana a los 6 y 12 meses; en la latente tardía a los 6, 12 y 24 meses posparto.
5. En las pacientes HIV positivas se realiza el seguimiento a los 2, 3, 6, 9 y 12 meses en la latente temprana; en la latente tardía a los 2, 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses posparto.<sup>11</sup>

En los casos tratados adecuadamente e inmunocompetentes se espera una disminución de cuádruple de los títulos no treponémicos cuantitativos. Lo más frecuente es que las pruebas serológicas treponémicas permanezcan positivas a lo largo de toda la vida, mientras las no treponémicas disminuyen progresivamente hasta hacerse negativas. De otra parte, en los inmunocomprometidos, en los casos de reinfección, los títulos disminuyen más lentamente.

Algunas pacientes con pruebas persistentemente positivas en títulos bajos con tratamiento previo adecuado tienen serorresistencia, necesitando seguimiento estricto.

En casos donde los títulos se elevan cuatro o más veces, o persisten elevados, se debe considerar una reinfección o fracaso en el tratamiento.

Toda paciente con títulos de 1: 4 o mayores, tratada hace más de un año, es indicación para el tratamiento preparto. La diferencia entre serorresistencia y reinfección es el estado latente temprano, el cual puede ocurrir en forma trágica con el parto inesperado de un neonato infectado. Por ello está indicado el tratamiento.

## COINFECCIÓN HIV

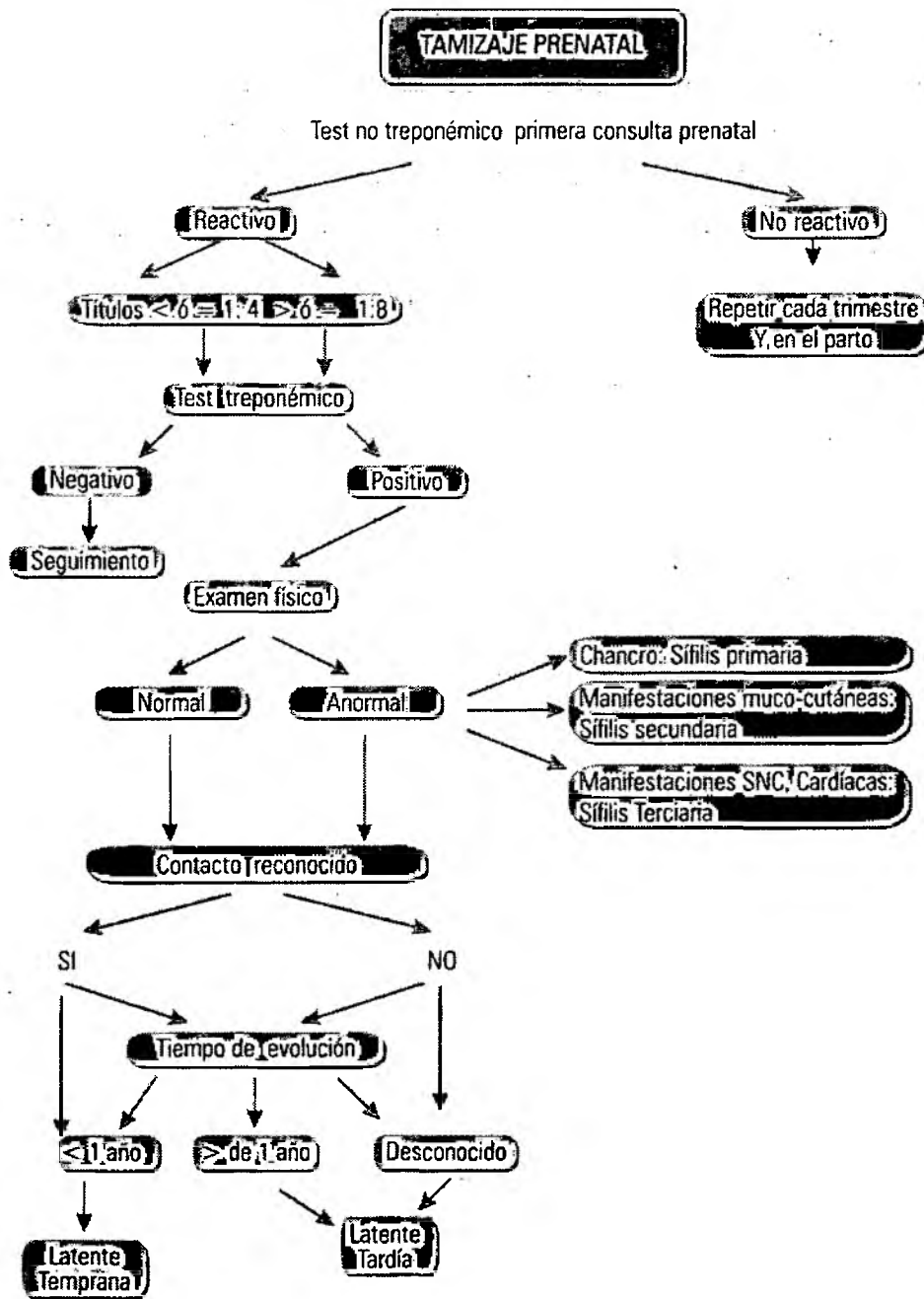
El efecto del HIV sobre el curso de la sífilis, da paso a manifestaciones inusuales.<sup>27</sup>

- Evidencia clínica de compromiso de SNC.
- Recaídas en adultos.
- Fracaso terapéutico.
- Progresión a neurosífilis.
- Se han informado sífilis secundarias seronegativas, ante lo cual se necesita biopsia.

Para estos pacientes, el CDC recomienda un seguimiento muy estricto, e igualmente un análisis de LCR en pacientes con sífilis de tiempo de evolución no conocida.<sup>28,29</sup>

El **tratamiento recomendado** es:<sup>29, 30</sup> Penicilina G acuosa cristalina 4.000.000 IV cada / 4 horas por 10 - 14 días, o Penicilina G Procaínica 2.400.000 IM cada día por 10 - 14 días más Probenecid 500 mg VO cada 6 horas por 10 - 14 días. Agregar Penicilina G Benzatínica 2.400.000 IM cada semana hasta tres semanas.

Es importante reconocer y tener presente todos los factores de riesgo para la sífilis congénita, y así poder impactar en su prevención, diagnóstico, manejo oportuno, evitando la gran morbilidad y secuelas que produce.



### TRATAMIENTO

**Sífilis temprana.** (Primaria, secundaria y latente temprana).

Penicilina G Benzatínica 2.400.000 IM única dosis.

**Sífilis Terciaria, Latente tardía**

Penicilina G Benzatínica 2.400.000

IM cada semana por tres dosis.

**Neurosífilis:**

Penicilina G Cristalina 3 ó 4.000.000 IV c/ 4h por 10- 14 días, o Penicilina G Procaínica 2.400.000 uds IM mas Probenecid 500 mg VO c/ 6 h por 10 - 14 días.

Algunos expertos agregan el tratamiento de la sífilis latente tardía.

## BIBLIOGRAFIA

1. Gleicher N. Tratamiento de las complicaciones del embarazo. Tercera edición. Panamericana: Marzo 2000. págs. 825-828.
2. Robert C. Robert R. Maternal fetal Medicine. 5a. Ed. 2000. 697-700.
3. Arias F. Guía para el manejo del Embarazo y Parto de Alto riesgo. 2ª. Edición. Sept 1997. editorial Harcourt Brace . págs. 367-369.
4. Schroeter AI, Turner RH. Therapy for incubation syphilis effectiveness of gonorrhea treatment. JAMA 1971; 218:711.
5. Musher DM. Syphilis, neurosyphilis, penicillin and AIDS. J Infect Dis. 1991; 163:1201.
6. Clark EG, Danbott N. The Oslo study of the natural course of untreated syphilis: An epidemiologic based on restudy of the Boeck Brussgaard maternal. Med Clin North Am 1964; 4:613.
7. Moore JE. Studies on the influence of pregnancy. I. The course of syphilitic infection in pregnant woman. Johns Hopkins Med Bull. 1923; 34:89.
8. Moore JE. Studies in asymptomatic neurosyphilis. Arch Intern Med 1922; 30:48.
9. Kampmeier RH. Late benign syphilis in Hoimes KK et al. eds sexually transmitted disease 2a. ed. New York: Mc Graw-Hill; 1990:225.
10. Healy BP. Cardiovascular syphilis. In: Holmes KK, et al. eds sexual transmitted disease 2a. Ed. New York: Mc Graw-Hill; 1999:247.
11. Center for disease control and prevention 1997 sexually transmitted disease treatment guidelines. MMWR.
12. Flumara NJ: syphilis in newborn children. Clin Obstet Gynecol 1975; 18:183.
13. Flumara NJ, Kleming WL. Et al. The incidence of prenatal syphilis at the Boston city hospital. N Engl J Med 1952; 247: 48.
14. Center for disease control and prevention 1998 sexually transmitted disease treatment guidelines. MMWR.
15. Naeye RI. Fetal growth with congenital syphilis. Am J Clin Pathol. 1971; 55:228.
16. Sanchez PJ, Wendel GD. Syphilis in pregnancy. Clin Perinatol. 1997; 24:71.
17. Rawstron SA, Jenkins S. et al. Maternal and congenital syphilis in Brooklyn, NY. Epidemiology, transmission and diagnosis. Am J Dis Child. 1993; 147:727.
18. Zenker P. New case definition for congenital syphilis reporting. Sex transm Dis 1991; 18:44.
19. Larsen SA, Hunter EF. Syphilis went worth BB Judson RN. Laboratory methods for diagnosis of sexually transmitted disease. Washington, DC: American public Health Association, 1984:1.
20. Manikowska-Lesinska W, et al. Specificity of the FTA-ABS and TPHA test during pregnancy. Br J vener Dis 1978; 54:295.
21. Elzaatari MM, Martens MG, et al. Incidence of the prozone phenomenon in syphilis serology. Obstet Gynecol. 1994; 84:609.
22. Jackson FR, Vandestoop EM. Use of the aqueous Benzathine penicillin G in the treatment of syphilis in pregnant women. Am J Obstet Gynecol. 1962; 83:1389.
23. Thompson SE. Treatment of syphilis in pregnancy. J Am Vener Dis Assoc 1976; 3:159.
24. Rolfs RT. Treatment of syphilis, 1993. Clin Infect Dis. 1995; 20 suppl 1:523.
25. Brown ST. Adverse reactions in syphilis therapy. J Am Vener Dis Assoc. 1976; 3:172.
26. Young EJ, Wiengerten NM, et al. Studies on the pathogens of the Jarisch Herxheimer reaction. J Infect Dis 1982; 146:606.
27. Johns DR, Tierney M, et al. Alteration in the natural history of neurosyphilis by concurrent infection with the human immunodeficiency virus. N Engl J Med 1987; 316:1569.
28. Center for Disease Control. Recommendations for diagnosing and treating syphilis in HIV infected patients. MMWR. 1988; 37:60. (Center for Disease Control and Prevention, January 2004).
29. Center for Disease Control and prevention, sexually transmitted Disease surveillance, 2002 supplement, syphilis surveillance Report Atlanta Georgia: US Department of health and human services. Center for Disease Control and Prevention, January 2004.
30. Golden MR, et al. Up date on syphilis: resurgence of an old problem. JAMA 2003; 290: 1510 - 1514.

## EVALUACIÓN CONSULTADA

1. El mecanismo más frecuente de transmisión de la sífilis es:
  - a. Contacto sexual
  - b. *Vía oro fecal*
  - c. Componentes sanguíneos
  - d. Inoculación directa del germen
  - e. Gotas de Flugge
2. El riesgo de infección de la sífilis después de contacto sexual con alguien infectado es:
  - a. > 50%
  - b. 90 %
  - c. Siempre
  - d. 30%
  - e. < 15%
3. El chancro primario se caracteriza por:
  - a. Úlcera muy dolorosa e indurada
  - b. Úlcera y adenopatía dolorosas
  - c. Úlcera roja, indurada, indolora. Adenopatía no dolorosa 80% de los casos
  - d. Aparición a las pocas horas de la infección (24 - 48 horas).
  - e. Persiste hasta que el paciente recibe tratamiento.
4. La transmisión de la sífilis madre- hijo se da principalmente por:
  - a. Lactancia materna
  - b. En el canal parto
  - c. Transplacentaria
  - d. Contacto respiratorio en el momento del nacimiento
  - e. Ninguna de las anteriores
5. Paciente con embarazo de 24 semanas con diagnóstico de sífilis de evolución desconocida y alérgica a la penicilina. Cuál es el tratamiento de elección:
  - a. Penicilina benzatínica 2.400.000 IM cada semana por tres semanas, previa desensibilización a la penicilina.
  - b. Penicilina benzatínica 2.400.000 IM dosis única, previa desensibilización a la penicilina
  - c. Eritromicina 500mg VO c / 6horas por 10 a 14 días
  - d. Penicilina G cristalina 4.000.000 IV cada 6h por 10 - 14 días
  - e. Eritomicina o tetraciclina por 10 - 14 días

## HEMOFILIA: UNA ENFERMEDAD ACTUAL

JUAN GUILLERMO DUQUE ORTEGA  
Internista-hematólogo UPB  
Jefe Cancerología HPTU

Es una enfermedad conocida desde la antigüedad debido a su efecto en la realeza europea. Comienza con la reina Victoria, quien era portadora asintomática y tuvo un hijo hemofílico (Leopoldo) y dos hijas portadoras (Beatriz y Alicia), quienes llevaron la enfermedad a los tronos de Rusia, Prusia y España.

Se caracteriza por fenómenos de sangrado espontáneos de diferente grado de severidad, debido a la deficiencia de factor VIII (hemofilia A), IX (Hemofilia B), cuya herencia recesiva va ligada al cromosoma X en un 70% de las ocasiones y en un 30% por mutaciones espontáneas. Debido a su relación con el cromosoma X, son los hombres los que la padecen y las mujeres son portadoras, aunque ellas pueden tener leves episodios de sangrado debido a disminución de los niveles de dichos factores.

La incidencia de la Hemofilia A es de 1 por 5.000 hombres nacidos vivos, y de la Hemofilia B es de 1 en 30.000.

Existe también una forma rara de hemofilia, denominada hemofilia adquirida. Este tipo de hemofilia se presenta en 1 por cada millón de habitantes por año, y está relacionada con la generación de anticuerpos contra el Factor VIII de la coagulación.

### FISIOPATOLOGÍA

Las mutaciones causales de la hemofilia A y B se encuentran en los genes de los factores VIII y IX respectivamente.

El factor VIII es una glicoproteína plasmática de 2.351 aminoácidos, primariamente sintetizada por el hígado. Su gen se ubica en el brazo largo del cromosoma X y cuenta con 26 exones (186Kb). Circula ligado en forma no covalente al factor de Von Willebrand, quien lo protege de la proteólisis prematura, dándole una vida media de 12 horas en el adulto (un poco menos en el niño) y concentrándolo en el sitio del daño vascular. Su gran tamaño hace posible una gran posibilidad de mutaciones, lo que hace más frecuente este tipo de deficiencia que la del factor IX.

El Factor IX es una serin-proteasa de 415 aminoácidos. Su gen se ubica en el brazo largo del cromosoma X y cuenta con 8 exones (33.5 Kb). Es un factor dependiente de vitamina K, se produce en el hígado, y tiene una vida media de 24 horas; su concentración plasmática es 50 veces mayor que la del factor VIII.

El sangrado en hemofilia ocurre debido a una falla en la hemostasia secundaria. La hemostasia primaria llega en forma normal hasta la formación del trombo plaquetario, pero su estabilización dependiente de fibrina no es posible debido a una escasa formación de trombina, dada la deficiencia en la formación del complejo IXa+VIIIa. Además, el factor IX (no el X) es el sustrato preferido por el complejo VIIa + F tisular.

Lo anterior explica por qué el sangrado en el hemofílico ocurre horas o días después, ya que alcanza a formarse un trombo inicial, pero al no ser estable se rompe fácilmente y comienza el sangrado.

En la hemostasia secundaria la activación de los factores VIII y IX es de vital importancia, como se puede observar en la figura 1.

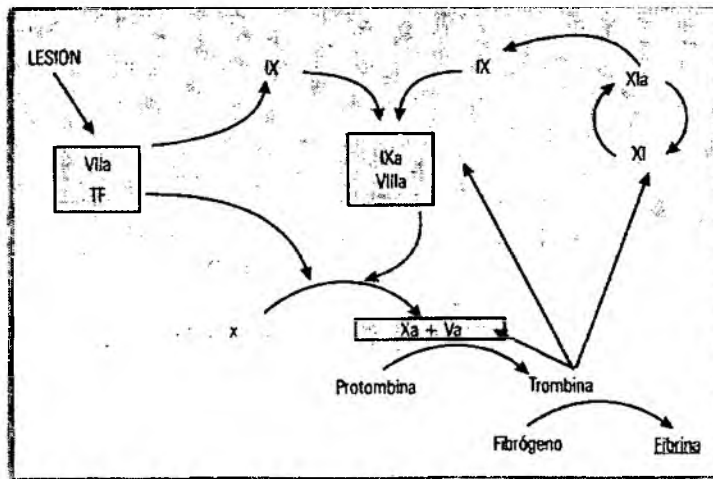
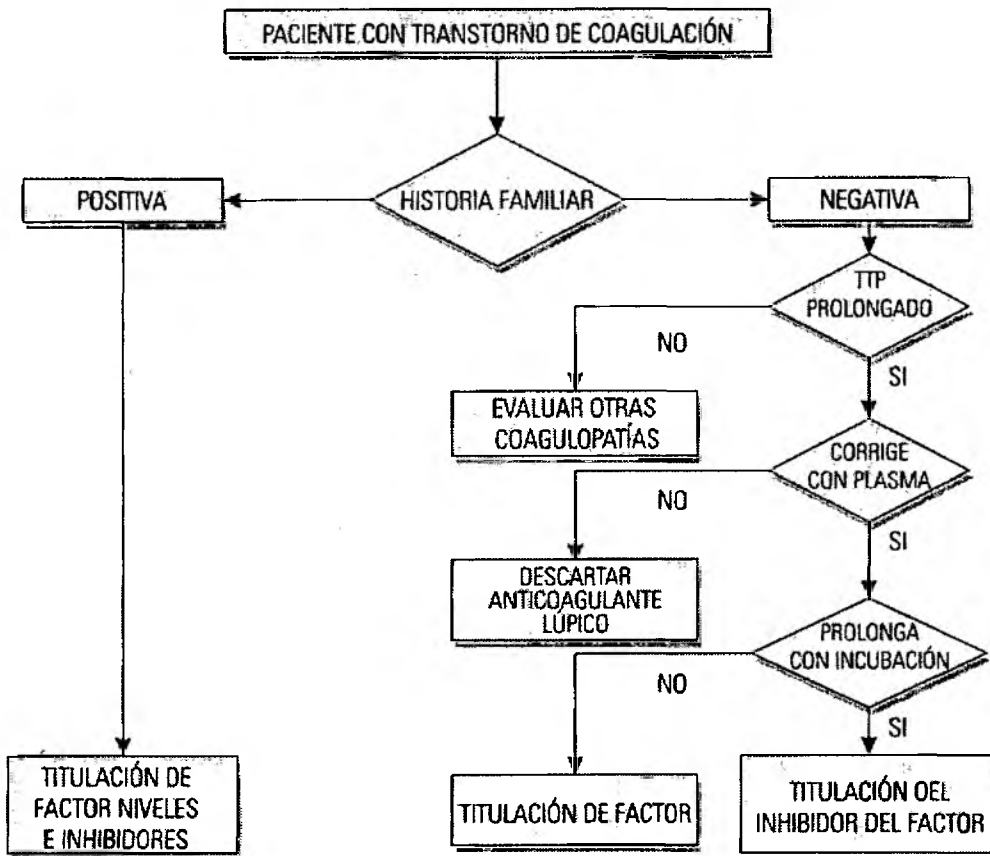


FIGURA 1. Vías de la coagulación

## DIAGNÓSTICO



Algoritmo diagnóstico (Figura 2)

Para llegar al diagnóstico se debe indagar por antecedentes familiares de hemorragias ante el primer sangrado, aunque se debe recordar que el 30% de los casos son espontáneos.

La sospecha del déficit del factor comienza con los antecedentes de sangrados y la historia familiar, y sigue al encontrarse prolongación leve del TTP basal del paciente, el cual debe confirmarse con la prueba de mezcla con plasma normal e incubarlo a 37 °C durante dos horas. Se sospechará la deficiencia del factor si hay corrección del TTP inicialmente y no se prolonga en la incubación. Si por el contrario, hay prolongación del TTP luego de

la incubación, y habiéndose corregido inicialmente, se deberá sospechar la presencia de un inhibidor del Factor VIII o IX (hemofilia adquirida).

El diagnóstico se basa en la determinación de los niveles de Factor VIII y IX, los cuales son estables durante toda la vida del paciente. En el caso de la hemofilia A se debe descartar enfermedad de Von Willebrand (enfermedad autosómica que afecta a las mujeres, y cuyas manifestaciones más frecuentes son las epistaxis, menorragias, hematuria, y en pocas veces hemartrosis).

La determinación de los niveles de factores debe realizarse en varias ocasiones, ya que el estrés puede elevar transitoriamente los niveles de factor. Además, se debe evaluar la presencia de inhibidores y sus niveles, los cuales son importantes a la hora de definir el tipo de tratamiento a emplear.

La presencia del inhibidor del factor VIII o IX se determina mediante la valoración de las unidades Bethesda. Otros de los exámenes que se deben solicitar (además de los niveles de factores e inhibidores) para una correcta evaluación del trastorno sanguíneo incluyen: TP, tiempo de sangría, recuento plaquetario, prueba de mezcla para TP y TTP (cuando hay prolongación de los basales), e incluir los que diferencien de Von Willebrand como son: el antígeno de VW, actividad del VW, determinación de multímeros del VW y tiempo del cofactor de Ristocetina.

Severidad	Niveles de factores VIII y IX (%)	Presentación clínica
Leve	>5 y <40	Sangrado post-quirúrgico o post-trauma severo.
Moderada	1-5	Sangrado post-trauma leve.
Severa	<1	Sangrado espontáneo.

TABLA 1 Severidad clínica de Hemofilia A y B

## Manifestaciones clínicas

La clínica es igual para ambas entidades, sólo diferenciándose con la determinación de los niveles de los factores por el laboratorio. La severidad de las manifestaciones está determinada por el nivel plasmático del factor. (Tabla 1).

La historia comienza desde el nacimiento, donde el riesgo de sangrado en SNC durante el parto vaginal en hemofilia severa es del 4%. En cuanto a los bebés, pueden pasar asintomáticos hasta que comienzan a gatear o a caminar; allí aparecen los primeros sangrados, hemartrosis y equimosis por traumas.

Los pacientes con hemofilia severa son diagnosticados en forma temprana (entre 6-9 meses de edad) debido a los sangrados, y aquellos con hemofilia leve pueden pasar inadvertidos hasta la juventud (si no hay cirugías o traumas previos).

## SITIOS DE SANGRADO

1. **Articulaciones:** Las más frecuentes son rodillas, codos, tobillos, caderas y hombros. El sangrado proviene de la sinovia hacia la cavidad articular. Los pacientes advierten que el sangrado comienza antes de presentar edema o limitaciones de movimiento. El sangrado continúa hasta que la articulación se torna edematosa, tensa y extremadamente dolorosa. La sangre en la cavidad articular ocasiona una gran inflamación, erosiona el cartílago, se hipertrofia la sinovia y se torna friable, lo que lo predispone a futuras hemorragias.

Debido a lo anterior, se produce atrofia de los músculos periarticulares, lo que inestabiliza aún más a la articulación y predispone a mayor sangrado. Sin un adecuado tratamiento, la articulación se deteriora progresivamente, llevando a artrosis degenerativa y terminando en limitaciones funcionales severas.

2. **Músculos:** Los hematomas musculares son manifestaciones frecuentes en hemofilia. Los músculos más frecuentemente comprometidos son aquellos grandes grupos musculares que soportan peso, principalmente el iliopsoas, muslos, pantorrillas, glúteos y antebrazo. El sangrado es insidioso y a menudo va progresando antes de producir síntomas, por lo que los pacientes pueden consultar por grandes hematomas. Si ocurre en un espacio muscular cerrado por fascias, la acumulación de sangre en dicho espacio conlleva a un aumento de la presión produciendo lo que se denomina "síndrome compartimental", terminando en isquemia y necrosis del músculo con fibrosis y acortamiento del mismo.
3. **SNC:** Los sangrados intracraneanos son infrecuentes, pero constituyen la complicación más temida. Y aunque son desencadenados generalmente por trauma leve, pueden ocurrir en forma espontánea. Casi siempre son ocasionados de forma intraparenquimatosa, y pueden consultar por mareo, cefalea, vómito y pérdida de la consciencia, acompañados de signos de aumento de la presión intracraneana.

4. **Intraoperatorios:** En aquellos pacientes no diagnosticados puede no haber un sangrado excesivo intraquirúrgico, pero la persistencia del sangrado persistente pequeño postquirúrgico puede llevar a un gran hematoma alrededor del tercer o cuarto día postquirúrgico. En odontología el sangrado comienza luego de seis horas post procedimiento y puede durar semanas.
5. **Hematuria:** Prácticamente todos los pacientes con hemofilia severa se presentan con hematuria, la cual puede provenir de la pelvis renal, generalmente unilateral. Se debe considerar una lesión estructural como causa de la hematuria, y se deben realizar los estudios tendientes a descartarla. Si es mínima e indolora se puede esperar algunos días a que desaparezca por sí sola; si continúa, se deberá aplicar factor.
6. **Mucosas:** Los sangrados por mucosas son bastante frecuente en los hemofílicos, siendo la epistaxis uno de sus mayores síntomas. Dichos sangrados pueden iniciar a raíz de trauma o reacciones alérgicas, y pueden asociarse a lesiones estructurales locales del tracto respiratorio. Las hemorragias del tracto digestivo superior son cinco veces más frecuentes que en la población general, y debe descartarse el consumo de AINEs para alivio del dolor articular por las hemartrosis.

## TRATAMIENTO

Hoy en día se considera que no es apropiado el uso de crioprecipitado o plasma para la corrección de las deficiencias de Factor VIII o IX, debido al riesgo elevado de transmisión de infecciones virales (VIH, Hepatitis B y C), como ocurrió hasta 1989, cuando hasta el 60% de los hemofílicos severos en Reino Unido y 95% de los estadounidenses estaban infectados por VIH, y todos los que recibieron concentrados se infectaron con Virus C.

Otro punto a tener en cuenta en la conducción del paciente hemofílico es el cuidadoso manejo de los accesos venosos, ya que éstos constituyen la línea de vida del paciente. Se recomienda el uso de agujas No. 23 o 25, y luego de la venopunción se debe ejercer presión con los dedos entre 3 y 5 minutos.

El objetivo del tratamiento de las hemartrosis y hematomas es el mismo, ya sea que haya disponibilidad del factor o no, y sea éste recombinante o concentrado de factor. Se incluyen medidas para minimizar el daño tisular, reducir el dolor, permitir la curación y restaurar la función articular. Esto se logra haciendo una reposición temprana del factor, así sea en bajas cantidades, lo cual produce mejor hemostasia que no administrarlo.

Si el paciente se encuentra en áreas alejadas de los centros hospitalarios y de la disponibilidad de factor, se le debe instruir para realizar una adecuada inmovilización y elevación de la extremidad, acompañada de la aplicación de hielo local; y además, de ser posible, mantener una reserva de factor en su residencia para aplicarse en caso de urgencia mientras llega a la institución de salud. Como analgesia se debe emplear acetaminofén, paracetamol u opioides suaves, y deben evitarse a toda costa los AINEs.

Una vez se logre el control del sangrado se debe iniciar la fisioterapia tendiente a fortalecer los grupos musculares cercanos a la articulación afectada, lo que disminuye la posibilidad de resangrados y retarda la deformidad articular. Los ejercicios más recomendados son los isométricos, y se deben usar protectores articulares (muñequeras, tobilleras, etc.). Luego de dos semanas de rehabilitación el paciente puede continuar sus ejercicios en casa, sin reemplazo de factor.

En el manejo de las heridas superficiales de piel y de las mucosas se requiere sutura inicial como cualquier individuo. El ácido tranexámico oral o en enjuagues puede ayudar en el manejo de las heridas de mucosas. El sangrado en laceraciones puede ser manejado con sellantes de fibrina o una dosis única de factor, acompañado de la aplicación de hielo local (no debe aplicarse directamente sobre la piel).

El sangrado del tracto gastrointestinal es una urgencia médica y requiere la aplicación inmediata de factor. La hematuria puede manejarse conservadoramente con abundantes líquidos y observando la presencia de complicaciones.

En el manejo quirúrgico de los pacientes hemofílicos se debe tratar de llevar los niveles de factor hasta el 100%, lo cual puede lograrse con infusión de factor durante las primeras 48 horas, y luego mantener niveles entre el 20 al 30% por una semana más para lograr una buena hemostasia; todo esto acompañado de una excelente técnica quirúrgica y el posible uso de sellantes de fibrina.

Los posibles medicamentos disponibles para el tratamiento de la hemofilia son:

### 1. Concentrado de factores

- a. **Factor VIII:** Cada unidad por Kg de factor infundido aumenta los niveles de factor en 2%, con una vida media de 8-12 horas. No debe ser aplicado a una infusión mayor a 3 ml/min en adultos, o de 100 uds por minuto en niños.
  - b. **Factor IX:** Cada unidad por Kg de factor infundido aumenta los niveles de factor en 1%, con una vida media de 18 a 24 horas. No debe ser aplicado a una infusión mayor a 3 ml/min.
2. **Crioprecipitado:** NO debe usarse en lo posible. El contenido de factor VIII es de 60 a 100 uds por bolsa. En caso de hemofilia B, la dosis es de 15 ml/kg.
  3. **Desmopresina:** Sólo emplearse en pacientes con hemofilia A leve que previamente han sido evaluados como personas que responden al medicamento, así como en sangrados menores.

4. **Antifibrinolíticos:** El ácido tranexámico es un medicamento que produce buena respuesta en curación de heridas, sangrado de mucosa oral u odontológico. La dosis es de 25 mg/k oral cada 8 horas por 10 días. No debe emplearse en pacientes que reciben concentrados de complejo protrombínico.

En la Tabla 2 se muestran los niveles deseados de factor discriminados por patología y tipo de hemofilia.

Tipo de Hemorragia	Hemofilia A		Hemofilia B	
	Nivel deseado	Dosis (uds/kg)	Nivel deseado	Dosis (uds/kg)
Articular	40%	20	40%	40
Músculo (excepto Iliopsoas)	40%	20	40%	40
Iliopsoas				
• Inicial	80%–100%	40–50	60%–80%	60–80
• Mantenimiento	30%–60%	15–30	30%–60%	30–60
CNS/Cabeza				
• Inicial	80%–100%	40–50	60%–80%	60–80
• Mantenimiento	50%	25	30%	30
Garganta y cuello				
• Inicial	80%–100%	40–50	60%–80%	60–80
• Mantenimiento	50%	25	30%	30
Gastrointestinal				
• Inicial	80%–100%	40–50	60%–80%	60–80
• Mantenimiento	50%	25	30%	30
Oftálmico	80%–100%	40–50	60%–80%	60–80
Renal	50%	25	40%	40
Laceración profunda	50%	25	40%	40
Cirugía				
• Inicial	80%–100%	40–50	60%–80%	60–80
• Mantenimiento	50%	25	30%	30

Tabla 2. Niveles deseados de factor y dosis necesaria

## COMPLICACIONES

**Artritis-sinovitis:** Los sangrados repetidos (debido a reemplazos insuficientes o tardíos de factor) llevan a una acumulación de hierro en la sinovia, generando daño del cartilago y subsecuentemente daño articular. La sinovitis se diferencia de la hemartrosis aguda en que la sinovitis es menos dolorosa, no cede a la primera aplicación de factor y los rangos de movimiento están generalmente conservados. Su manejo requiere de un equipo interdisciplinario que incluya ortopedistas, fisiatras y hematólogos.

**Inhibidores:** Debe sospecharse en aquellos pacientes que no responden a las dosis usuales de factor. Su manejo debe ser realizado por un hematólogo experto.

**Infecciones:** VIH, Hepatitis C, Hepatitis B. Su manejo requiere la colaboración de infectología y hepatología.

**Reacciones alérgicas a los factores:** Su manejo puede hacerse con antihistamínicos, o incluso cambiando el laboratorio que produce el factor.

**Muerte por hemorragias no controlada:** Ocurre principalmente en aquellos pacientes con dificultades de acceso a los centros de tratamiento luego de un trauma, o que tienen títulos altos de inhibidores y sufren traumas severos, TEC, cirugías mayores.

## LECTURAS RECOMENDADAS

Manucci P, Tuddenham E. The Hemophilias - From royal genes to gene therapy. *N Engl J Med* 2001; 344 (23): 1773-79.

Bolton-Maggs P, Pasi K John. Hemophilias A and B. *Lancet* 2003; 361: 1801-9.

Delgado J, Jimenez-Yuste V, Hernandez-Navarro F, Villar A. Acquired hemophilia: Review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. *Br J Haematol* 2003; 121: 21-35.

LIBRO: Hoffman: Hematology: Basic principles and practice. 4th ed. 2005.

## EVALUACION CONSULTADA

- 1.Cuál de las siguientes afirmaciones es cierta en cuanto a la transmisión genética hemofilia:
  - a. Se trata de herencia recesiva ligada al cromosoma X
  - b. Es más frecuente en mujeres con padres enfermos
  - c. Puede haber mutaciones espontáneas en más de la mitad de los casos
  - d. Los hombres son portadores
- 2.Cuál es la diferencia entre hemofilia A y hemofilia B
  - a. En la hemofilia A hay herencia recesiva ligada a X, mientras que en la B el patrón es multicausal
  - b. En la hemofilia A hay una deficiencia de factor VIII de coagulación, mientras que en la B, hay deficiencia del factor IX
  - c. En la hemofilia A hay deficiencia de los factores VIII y IX de coagulación, mientras que en la B, sólo del IX
  - d. La hemofilia A es más frecuente en hombres, la hemofilia B, en mujeres
- 3.Cuál de las siguientes afirmaciones es cierta en relación con el sangrado en los pacientes con hemofilia:
  - a. El sangrado usualmente se presenta inmediatamente después de la injuria que lo ocasionó
  - b. Se presenta debido a una falla en la hemostasia secundaria
  - c. Hay alteraciones en la formación del trombo plaquetario,
  - d. La formación de trombina está aumentada como mecanismo compensatorio
4. En relación con el diagnóstico de hemofilia, una de las siguientes afirmaciones es cierta:
  - a. Siempre están presentes antecedentes familiares de hemorragias
  - b. El diagnóstico se basa en la determinación de los factores VIII y IX de coagulación
  - c. En la hemofilia hereditaria es característica una prolongación leve del TTP que se corrige al mezclar con plasma normal y se mantiene con la incubación.
  - d. Las situaciones de estrés disminuyen los factores de coagulación y pueden simular hemofilia cuando se determinan los factores de coagulación.
5. Paciente mujer con antecedentes familiares de sangrado en las mujeres, quien consulta por presentar menorragias, epistaxis y hematuria.Cuál de las siguientes entidades es la que más probablemente presenta esta paciente:
  - a. Hemofilia adquirida
  - b. Enfermedad de Von Willebrand
  - c. Hemofilia B
  - d. Mutación espontánea para hemofilia

**IMPRESO POR RIMEL IMPRESORES**  
Junio de 2005  
Bogotá, D.C. - Colombia