

PROGRAMA DE ACTUALIZACIÓN MÉDICA

2006

3

- **Nefrotoxicidad y nefropatía tóxica**
- **Sida y embarazo**
- **Riesgo cardiovascular global: Cómo enfocar los factores de riesgo para una mejor estrategia en el manejo del paciente**
- **Infección urinaria en el embarazo**

SUSALUD

Compañía Suramericana de Servicios de Salud S.A.

ASCOFAME



EDUCON

© SUSALUD EPS

MAURICIO VÉLEZ CADAVID
Gerente EPS

GABRIEL MESA NICHOLLS
Gerente Salud

AORIANA SERRANO RODRIGUEZ
Coordinación Nacional de Promoción y Prevención

PABLO ROBLES VERGARA
Asesor Científico en Medicina Interna

GERMÁN OCHOA MEJÍA
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 HUMBERTO ROZO URIBE, MD
Director Ejecutivo

JACQUELINE MOLINA DE URIZA
Coordinadora EDUCÓN - ASCOFAME

DIEGO GIRALDO SAMPER
Jefe División de Evaluación

RICARDO HUMBERTO ESCOBAR GAVIRIA, MD
Jefe División Salud y Educación

JULIANA VALLEJO ECHAVARRÍA, MD
Jefe División Salud y Educación

ISBN Obra completa: 958-8078-21-0

1a edición: 2006

Autores: John Mauricio Lopera Vargas
Clara María Mesa Restrepo
Gabriel Robledo Kaiser

Diagramación e impresión:
RICMEL IMPRESORES
Carrera 17 No. 49A - 06
Telefax: 571 87 65
ricmelimpresores@yahoo.com

CONTENIDO

	Pág.
Presentación	5
Nefrotoxicidad y nefropatía tóxica	
Dr. JOHN MAURICIO LOPERA VARGAS, MD.	7
Sida y embarazo	
DRA. CLARA MARÍA MESA RESTREPO	20
Riesgo cardiovascular global: Cómo enfocar los factores de riesgo para una mejor estrategia en el manejo del paciente	
Dr. GABRIEL ROBLEDO KAISER	33
Infección urinaria en el embarazo	
DRA. CLARA MARÍA MESA RESTREPO	46

PRESENTACIÓN

Este es el último módulo del año 2006 del Programa de Educación Continua para los Médicos Generales que laboran en las I.P.S. básicas adscritas a Susalud EPS, que incluye cuatro temas muy pertinentes para la práctica clínica del médico en primer nivel de atención.

Cada vez es más evidente la importancia de la prevención como la mejor estrategia para garantizar el mantenimiento de la salud, conservar una adecuada calidad de vida y contener costos asistenciales que cada vez están más altos. Tener presente, por ejemplo, cuáles son las sustancias que pueden ser tóxicas para la función renal (endógenas y externas), conocer sus indicaciones precisas y sus limitaciones, saber como disminuir el riesgo de aparición de efectos secundarios adversos y vigilar su aparición, dándole en ese caso el tratamiento adecuado, debe ser parte cotidiana del quehacer del médico, para que pueda adelantarse y actuar oportunamente.

Sabemos con tristeza que la epidemia del SIDA no está controlada, sino que por el contrario va en aumento en todo el mundo. Tal vez sea el momento de preguntarse qué está haciendo el profesional de atención primaria en cuanto a educación a sus pacientes, hombres y mujeres, especialmente adolescentes, para que asuman una actitud responsable sobre su sexualidad y eviten el contagio. Pero en el caso de las mujeres en edad reproductiva esta responsabilidad es aún mayor, ya que no se trata sólo de la mujer sino también de su hijo, quien puede sufrir las consecuencias de una transmisión vertical, la cual puede y debe prevenirse. Vale la pena revisar cómo debe el médico en atención primaria realizar tamizaje para la detección de madres gestantes infectadas con el virus VIH, y qué conductas pueden tomar en casos positivos, para tratar la enfermedad de la mamá y evitar el contagio a su hijo.

Por supuesto, el desarrollo de medidas preventivas dirigidas a intervenir factores de riesgo cardiovasculares tiene un impacto socioeconómico muy grande, ya que estas enfermedades representan la principal causa de muerte en el planeta, además de la alta morbilidad asociada (con el consecuente compromiso de la calidad de vida).

Por otra parte, la detección y tratamiento oportuno de la infección urinaria durante el embarazo se traduce en muchos casos en la prevención de partos pretérmino y morbilidad de la madre y el niño.

La lectura cuidadosa de estos temas y el diligenciamiento de la evaluación consultada permitirán a los médicos que están trabajando en atención primaria refrescar los conocimientos relacionados con estas entidades y mantenerse alerta para su prevención en los casos en que esto sea posible y su diagnóstico y tratamiento adecuados.

La educación continua es una herramienta muy útil para mantener conocimientos, habilidades y destrezas a lo largo de la vida profesional, de forma que la práctica clínica esté siempre caracterizada por conductas idóneas justificadas, en una búsqueda constante de la excelencia. El profesional médico no debe contentarse con menos.

Los invitamos a seguir participando en el Programa de Educación Continua para los Médicos Generales que laboran en las I.P.S. básicas adscritas a Susalud EPS, valorando la oportunidad que esto significa en términos de mantenerse al día en conocimientos clave para su ejercicio profesional.

RICARDO H. ROZO URIBE, M.D.

Director Ejecutivo

ASCOFAME

NEFROTOXICIDAD Y NEFROPATÍA TÓXICA

JOHN MAURICIO LOPERA VARGAS, MD.

Internista

Centro de Terapia Renal

Hospital Pablo Tobón Uribe

Nefrólogo Universidad Pontificia Bolivariana

El vertiginoso desarrollo de la medicina actual ha conllevado a la creciente utilización de procedimientos diagnósticos y terapéuticos que requieren de diferentes fármacos y sustancias con una carga de efectos secundarios, cuyos componentes químicos son potencialmente tóxicos a nivel sistémico, siendo algunos de ellos particularmente lesivos a nivel renal.

Los riñones son órganos con alta sensibilidad al daño por tóxicos debido al gran aporte sanguíneo que reciben en relación a su peso de 300 gramos: un flujo sanguíneo de 420 mL/minuto por cada 100 gramos de mismo. Por otra parte, los mecanismos de concentración urinaria crean altos niveles de sustancias en las porciones medular y papilar que favorecen las lesiones tóxicas.

El término nefropatía tóxica hace referencia a cualquier alteración estructural y/o funcional del riñón, desencadenada por la producción endógena de sustancias resultantes del metabolismo o por estados de enfermedad; puede ser también el resultado de la ingesta, inhalación, inyección o absorción de un fármaco, una sustancia química o un agente biológico potencialmente dañino.

Las nefrotoxinas, a su vez, inducen una gran variedad de síndromes clínicos relacionados -en gran medida- con el segmento específico de la nefrona afectado por el agente tóxico. En este sentido, la nefrotoxicidad debe entenderse como una modalidad de "trauma" a nivel celular, donde la constante es una alteración en el manejo de la energía y de los procesos bioquímicos fundamentales para la homeostasis y funcionamiento de las bombas en los diferentes segmentos de la nefrona, lo cual puede generar estados de hipoxia y apoptosis celular.

En términos generales, las sustancias tóxicas para el riñón pueden desencadenar dos espectros clínicos de nefropatía: aguda y crónica. La primera se caracteriza por una disfunción tubular proximal, con el consiguiente desarrollo de un Síndrome del tipo Fanconi (trastorno en la homeostasis de aminoácidos, glucosa y electrolitos), alteraciones en la estructura mitocondrial y presencia de cuerpos de inclusión nucleares y citosólicos. El segundo espectro clínico se caracteriza por presentar cambios irreversibles que típicamente se acompañan de fibrosis intersticial con hiperplasia y atrofia tubular, que llevan a enfermedad renal avanzada.

Se conoce una gran variedad de agentes tóxicos para el riñón de naturaleza y estructura química heterogénea, los cuales pueden ser adquiridos por el organismo desde el exterior (nefrotoxinas exógenas) o ser productos del metabolismo interno (nefrotoxinas endógenas).

La principal expresión clínica de estas alteraciones en la homeostasis renal es la Insuficiencia Renal Aguda (IRA), aunque debe aclararse que la gran mayoría de las exposiciones a sustancias nefrotóxicas son autolimitadas y no alcanzan a tener repercusiones que desencadenen alguna signología y/o sintomatología en particular; pero de persistir el continuo y repetido contacto con la sustancia lesiva, esto se puede expresar meses o años más tarde como Enfermedad Renal Crónica (ERC) o causar Insuficiencia Renal Crónica (IRC), con la necesidad de alguna modalidad de terapia de reemplazo renal.

Por lo anterior, y en aras de la practicidad, se pueden dividir las causas de nefropatía tóxica en dos: endógenas o metabólicas y exógenas. En esta revisión se hará referencia a las causas más frecuentes de nefropatía tóxica, con sus características clínicas, fisiopatologías, estrategias de prevención y tratamiento.

NEFROPATÍA TÓXICA ENDÓGENA / METABÓLICA

Ciertos elementos metabólicos como algunos pigmentos (por ejemplo la mioglobina producida durante la rhabdomiólisis, la hemoglobina liberada durante la hemólisis y la hiperbilirrubinemia por procesos colestásicos), el exceso de calcio y la hiperuricemia durante el proceso de lisis tumoral, los cristales de oxalato y las paraproteínas, entre muchos otros, pueden actuar como nefrotoxinas endógenas lesionando el riñón.

MIOGLOBINA

La mioglobinuria es un ejemplo clásico de nefrotoxicidad endógena; este pigmento es una hemoproteína que se encuentra en el músculo cardíaco y estriado esquelético, con un peso molecular de 17.800 daltons, que es libremente filtrada por el glomérulo, y por lo tanto, cuando se presenta una alteración que produzca un exceso de liberación de ésta (trauma por aplastamiento, politraumatismo, quemaduras extensas, estatus epiléptico, hipotermia, etc.), contribuye a la formación de acúmulos proteináceos dentro del lumen tubular, originando una obstrucción al flujo o lesionando directamente el epitelio tubular, lo que conlleva a una IRA que cursa con niveles séricos elevados de la enzima muscular creatin-fosfoquinasa (CPK).

El pilar del tratamiento es la corrección de la causa de base manteniendo al paciente bien hidratado, alcalinizando la orina con bicarbonato, y si es del caso, forzar diuresis. El pronóstico depende del estado renal previo y de la etiología de la rhabdomiólisis; pero en general, la IRA se recupera en más del 90% de los pacientes.

HEMOGLOBINA

Otra causa de nefropatía tóxica endógena, de rara ocurrencia, es la hemoglobinuria, la cual desencadena una lesión tubular similar a la mioglobinuria. El principal problema con esta proteína es que tiene un peso molecular de 65.000, que la hace de más difícil filtración glomerular. En el plasma se une a la haptoglobina formando un complejo no filtrable a nivel glomerular, y sólo cuando la capacidad de unión a la haptoglobina se satura, ésta puede llegar a ser filtrada por los glomérulos.

Las condiciones fisiopatológicas que pueden desencadenar este tipo de toxicidad renal son todas las que lleven a hemólisis intravascular masiva tales como: incompatibilidad ABO durante una transfusión sanguínea, anemia hemolítica autoinmune, crisis de células falciformes, disfunción de una válvula mecánica protésica, entre otros.

MIELOMA MÚLTIPLE

El mieloma múltiple es una entidad clínico patológica que puede desencadenar IRA e IRC, atribuibles a varios mecanismos como por ejemplo acúmulos intraluminales de proteínas y paraproteínas, lo que se ha denominado riñón de mieloma. Este último es la expresión clínica del depósito de cadenas ligeras, gammaglobulinas, y la coexistencia de hipovolemia, hipercalcemia, nefrocalcinosis y nefropatía por ácido úrico.

Los acúmulos mencionados son ricos en proteínas de Tamm – Horsfall y cadenas ligeras, siendo estas últimas reabsorbidas en el túbulo proximal por un mecanismo saturable; por esto, cuando hay un exceso de filtración de estas cadenas, aparecen en la orina lo que se conoce con el nombre de proteinuria de Bence – Jones. El proceso patofisiológico es muy similar a lo anotado para mioglobina y hemoglobina: obstrucción al flujo secundario a los depósitos endoluminales y toxicidad directa sobre las células tubulares epiteliales que desencadena hipoxia y apoptosis.

Para la prevención y tratamiento de esta nefropatía se pueden utilizar varias medidas como una adecuada hidratación, corrección de la hipercalcemia secundaria, alcalinización de la orina e inducción de diuresis con la administración de soluciones hipotónicas. Los diuréticos de asa como la furosemida deben usarse con precaución pues aumentan los niveles de sodio y calcio en el túbulo distal, especialmente en estados de hipovolemia. La colchicina se ha utilizado debido a que previene la formación de acúmulos intraluminales actuando específicamente en la proteína de Tamm – Horsfall.

ÁCIDO ÚRICO

Ocasionalmente, la hiperuricemia está asociada con el desarrollo de ERC, aunque es difícil establecer si los niveles séricos elevados de ácido úrico reflejan la causa o la consecuencia de una disfunción renal. Desafortunadamente no hay trabajos aleatorizados o controlados prospectivos con respecto a si el tratamiento de la hiperuricemia afecta la progresión de la falla renal.

En algunos casos los pacientes con ERC e hiperuricemia tienen demostradas lesiones histológicas por cristales de urato en la corteza renal, médula o papila renal con importante reacción inflamatoria; el problema es que no hay claridad si este proceso contribuye a la disfunción renal, es consecuencia de la injuria, o es un epifenómeno. A la luz de la medicina basada en la evidencia no hay trabajos aleatorizados o prospectivos controlados que demuestren el beneficio del tratamiento de la hiperuricemia en términos de progresión de enfermedad renal.

LÍISIS TUMORAL

La destrucción rápida y masiva de las células tumorales puede desencadenar IRA, que se caracteriza por hipocalcemia aguda o por hiperfosforemia e hiperkalemia con hipercalcemia. Durante este proceso se puede desencadenar una precipitación de ácido úrico en el interior de los túbulos renales, principalmente en aquellos pacientes con linfoma o enfermedad mieloproliferativa, y característicamente se inicia después del tratamiento con quimioterapia o radioterapia. El proceso es generalmente asintomático a pesar que la concentración sérica de ácido úrico sobrepase los 15 mg/dL.

Una herramienta útil para el diagnóstico es el parcial de orina, en donde se puede encontrar cristales de ácido úrico en el sedimento; sin embargo, el no hallarlos no descarta la toxicidad por esta sustancia endógena. Otra medida de utilidad es realizar la medición del cociente ácido úrico/creatinina en muestra ocasional de orina, que de ser mayor de uno (1) indica una excreción excesiva de ácido úrico.

La manera más eficiente de adelantarse a esta forma de nefrotoxicidad en un paciente que será sometido a quimioterapia o radioterapia es garantizando un óptimo estado de hidratación y euvolemia que logre un gasto urinario de 2.5 a 3 litros/día, alcalinizar la orina con bicarbonato de sodio con un pH urinario objetivo de 6.5 y administrar Allopurinol 500 mg/día. En caso de IRA podría ser necesaria la hemodiálisis, además de las medidas mencionadas. El pronóstico de estos pacientes depende fundamentalmente de su enfermedad neoplásica de base, y de la presencia o no de enfermedad renal previa.

NEFROPATÍA TÓXICA EXÓGENA

A diferencia de la endógena, este tipo de nefrotoxicidad es la más común en todo el mundo, y cada vez gana más terreno por la creciente disponibilidad de nuevos agentes antimicrobianos e inmunosupresores, además del aumento en la frecuencia de enfermedades cardiocerebrovasculares que requieren técnicas invasivas de diagnóstico y tratamiento que utilizan medios de contraste, todos ellos potencialmente lesivos para la célula renal.

ANTIBACTERIANOS

Clásicamente éste es el grupo de fármacos que representa la causa más frecuente de toxicidad renal, y cuya expresión clínica es una Nefritis Túbulo Intersticial (NTI) cuando son del tipo betalactámicos, y falla renal aguda cuando son del tipo aminoglicósidos por toxicidad directa sobre el epitelio tubular. En este sentido vale la pena diferenciar el efecto tóxico de cada uno de ellos por separado.

Los efectos nefrotóxicos de este grupo de antibióticos son realmente poco frecuentes, y cuando aparecen se expresan clínicamente como una NTI aguda debido a hipersensibilidad. La presentación típica de enfermedad aguda tubulointersticial es la de una disminución repentina de la función renal, que se produce con más frecuencia en un paciente asintomático que acaba de pasar un proceso infeccioso tratado con alguno de estos fármacos. El paciente puede presentar signos y síntomas clásicos de un proceso alérgico como erupción cutánea maculopapular, fiebre y eosinofilia. Cuando se evalúa la presencia individual de cada uno de estos hallazgos descritos, se ha encontrado que la erupción puede estar hasta en el 50% de los casos, la fiebre en el 75% y la eosinofilia en el 80%; no obstante, la tríada completa aparece en menos del 33% de los casos.

La evolución de la NTI aguda a una IRA suele durar desde varios días hasta semanas; sin embargo, la IRA suele ser brusca, específicamente en pacientes reexpuestos al agente nefrotóxico. Este tipo de NTI es más frecuente en adultos jóvenes con una relación hombre/mujer de 3:1, y su diagnóstico es clínico-patológico, aunque no suele requerirse la biopsia para su diagnóstico. Un parcial de orina brinda suficiente información para corroborar la presunción diagnóstica, pues el 75% cursan con proteinuria y hematuria microscópica, y hasta 44% con hematuria macroscópica. El hallazgo de eosinófilos en el sedimento urinario apoya el diagnóstico, y éstos se observan mejor con la tinción de Hansel; a pesar de ello, la ausencia de eosinofilia no debe descartar el diagnóstico de NTI aguda por penicilinas y/o cefalosporinas.

Los niveles séricos de creatinina (Cr) suelen estar aumentados, y con frecuencia hacen sospechar IRA. La magnitud de la proteinuria en la NTI aguda en más del 90% de los casos es menor de 2 gr/día, y los rangos nefróticos se observan cuando existe nefropatía de base. Muchas características de la historia clínica, presentación, parcial de orina y del laboratorio pueden sugerir el diagnóstico de NTI aguda por betalactámicos, pero ninguna es característica; además, el diagnóstico definitivo sólo se puede establecer con certeza por biopsia renal. Afortunadamente la mayoría de los casos mejoran al suspender el antibiótico, y en menos del 2% se suceden secuelas renales.

La utilidad de los esteroides no ha demostrado modificar el curso de la enfermedad excepto cuando se produce una glomerulonefritis rápidamente progresiva, la cual es extremadamente infrecuente en este marco.

Este grupo de antibióticos que está conformado por la neomicina, gentamicina, amikacina, estreptomina, tobramicina y netilmicina tiene como mecanismo de acción principal la unión al ribosoma 30S bacteriano de manera irreversible, alterando la síntesis proteica de la pared bacteriana; además poseen moléculas catiónicas que se unen a la membrana externa bacteriana y generan fisuras de la misma logrando dos efectos directos:

aumento en la captación de la droga por la bacteria, así como favorecimiento de la salida del contenido celular, y por tanto la muerte bacteriana.

Estos agentes bactericidas tienen como efecto adverso principal la nefrotoxicidad, la cual ha aumentado desde su introducción en el decenio final de los sesenta, cuando era del 3%, y alcanza cifras del 20% para la década de los noventa sin lograr impacto en su reducción hasta el momento. El porcentaje de pacientes que desarrollan nefrotoxicidad se incrementa proporcionalmente con la duración del tratamiento, alcanzando un 50% a las dos semanas de su utilización.

Los mecanismos fisiopatológicos que se han descrito para el desarrollo de toxicidad por aminoglicósidos están claramente dilucidados. Debido a su alta carga básica atraviesan mal las membranas celulares, se unen de manera mínima a las proteínas y su aclaración es renal.

De todos los tejidos del organismo la corteza renal se destaca por su capacidad para concentrar los aminoglicósidos en mucha mayor medida que el plasma. Estos medicamentos se eliminan por filtración glomerular, pero una fracción se acumula en las células tubulares proximales donde son captadas por los fosfolípidos del borde en cepillo, siendo éste un mecanismo saturable. Una vez se saturan los transportadores renales las concentraciones pico no deben producir mayor acumulación renal. Al llegar a las células favorecen la desintegración de lisosomas y alteran el metabolismo de los fosfolípidos, lo cual puede llevar, en última instancia, a muerte celular y desprendimiento de éstas hacia la luz tubular formando cilindros granulados.

Además de este efecto también se ha descrito la vacuolización citoplasmática y edema mitocondrial que generan apoptosis celular. Las concentraciones renales pueden oscilar entre 5 a 50 veces más que a nivel plasmático y aumentar la vida media hasta en 100 horas, por lo que se tiende a su acumulación con las dosis repetidas que favorecen en última instancia los efectos tóxicos.

Se ha observado menos acumulación de aminoglicósidos a nivel cortical en los modelos animales que reciben dosis únicas diarias. Este beneficio podría deberse a las concentraciones nadir más bajas (cuando se comparan con dosis múltiples), lo que favorece la salida de la droga de las células tubulares renales. En la *tabla 1* se relacionan las características clínicas de la nefrotoxicidad inducida por los aminoglicósidos.

Tabla 1 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA TOXICIDAD POR AMINOGLICÓSIDOS

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA TOXICIDAD POR AMINOGLICÓSIDOS

- Insuficiencia renal aguda no oligúrica.
- Disfunción tubular proximal.
 - * Enzimuria, glucosuria y proteinuria de bajo grado.
- Hipomagnesemia, hipocalcemia e hipokalemia.
- Recuperación de la función renal en las siguientes semanas después de la suspensión del fármaco.

Existen dos factores principales que favorecen la aparición de nefrotoxicidad por aminoglicósidos: la frecuencia de las dosis y las concentraciones más altas del fármaco. Otros factores de riesgo para que aparezca la toxicidad renal son listados en la *tabla 2*.

La prevención es la mejor manera de combatir los efectos nefrotóxicos de los aminoglicósidos, y en este sentido se sabe que la toxicidad depende directamente de la dosis y duración de administración.

Tabla 2
RIESGO ELEVADO
EDAD AVANZADA .
SEXO FEMENINO.
ENFERMEDAD RENAL DE BASE .
DURACIÓN DE LA TERAPIA MAYOR DE 10 DIAS.
DISMINUCIÓN DEL VOLUMEN CIRCULANTE.
HEPATOPATÍA.
ADMINISTRACIÓN SIMULTÁNEA DE OTROS NEFROTÓXICOS: AINE, ANFOTERICINA B, CISPLATINO, CICLOSPORINA, MEDIOS DE CONTRASTE.

Así, la nefrotoxicidad es más probable cuando se administran dosis elevadas de aminoglicósidos durante períodos prolongados, o bien cuando las dosis habituales se aplican a pacientes con alteración de la función renal que tienen menor capacidad de excreción de los fármacos.

Por lo anterior, el objetivo del tratamiento es encontrar la dosis menor, y por el tiempo más corto posible, que logre la curación clínica.

Se recomienda que antes de utilizar estos fármacos se conozca la función renal del paciente y monitorizar la misma cada 48 horas con BUN y creatinina sérica; también se debe evitar la administración concomitante de otros nefrotóxicos y mantener el estado de euvolemia. En el supuesto caso que el microorganismo causante del proceso infeccioso sólo sea sensible a este grupo de antibióticos y el paciente tenga ERC ya conocida, se debe ajustar la dosis de acuerdo con la Tasa de Filtración Glomerular (TFG) referenciada en la *tabla 3*.

Tabla 3 RECOMENDACIONES PARA AJUSTAR DOSIS DE AMINOGLICÓSIDOS EN PACIENTES CON ALTERACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL (% dosis total y frecuencia de administración):			
AMINOGLICÓSIDO	TFG* en mL/min.		
	> 50-90	10-50	< 10
AMIKACINA	60-90% C/ 12 h.	30-70% C/ 12-18 h.	20-30% C/24-48 h.
GENTAMICINA	60-90% C/ 8-12 h.	30-70% C/ 12h.	20-30% C/24-48 h.
ESTREPTOMICINA	50% C/ 24 h.	C/ 24-72 h.	C/ 72-96 h.

*TFG = Tasa de Filtración Glomerular

Este antibiótico, aislado en 1956 a partir de un actinomiceto (*Streptomyces orientalis*), hace parte del grupo de los glucopéptidos y constituye una de las pocas alternativas para el tratamiento de infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente, *Enterococcus* resistentes a ampicilina, *Corynebacterium jeikeium* y cepas de *Streptococcus pneumoniae* con resistencia de alto nivel a los betalactámicos.

Su mecanismo nefrotóxico no es bien conocido, pero se postula que produce una alteración en el transporte de cationes orgánicos a través de la membrana basolateral, alterando directamente las mitocondrias. La incidencia de reacciones tóxicas, en particular a nivel renal, ha disminuido en la medida que se han desarrollado mejores procesos de manufacturación y se han definido mejor los esquemas de dosificación.

La incidencia de nefrotoxicidad alcanza un 5% cuando es utilizado como único fármaco, pero cuando se combina con aminoglicósidos puede alcanzar hasta un 35%. Cuando hay necesidad de utilizarlo en pacientes con ERC conocida se recomienda ajustarlo de acuerdo con la TFG, como se explica en la tabla 4.

Tabla 4

Aclaramiento de creatinina - ml/min	Intervalo de dosis en horas
> 80	1 gramo cada 12 horas.
65 - 80	1 gramo cada 12 - 18 horas.
50 - 64	1 gramo cada 24 horas.
35 - 49	1 gramo cada 24 - 36 horas.
21 - 34	1 gramo cada 48 horas.
9 - 19	1 gramo cada 72 - 96 horas.

Fueron los primeros agentes antibacterianos empleados en el tratamiento de las infecciones en el hombre, marcando un hito de la terapéutica anti-infecciosa. Son antimicrobianos sintéticos de amplio espectro, con actividad frente a una gran variedad de microorganismos grampositivos y gramnegativos, pero con posterior desarrollo de amplia resistencia.

En los últimos 20 años el uso de altas dosis de estos medicamentos para tratar infecciones de tipo oportunista relacionadas con la pandemia del VIH/SIDA ha desencadenado un aumento en la probabilidad de efectos tóxicos renales.

Las sulfamidas de eliminación rápida (sulfoxazol y sulfametizol) tienen una semivida más corta (4-7 h). La semivida de las de eliminación media (sulfametoxazol y sulfadiazina) es de 11-24 h, mientras que las de eliminación lenta, como sulfametoxipiridazina, tienen una semivida de 24-60 h, y las de eliminación muy lenta como sulfadoxina > 60 horas. Se eliminan principalmente por vía urinaria, parte sin metabolizar y parte en forma de conjugados. Son parcialmente filtradas por el glomérulo y excretadas por los túbulos donde parte puede ser reabsorbida.

Los compuestos altamente solubles tienen un aclaramiento muy alta y son rápidamente eliminados por la orina, alcanzando en ella concentraciones elevadas. Por el contrario, los compuestos con aclaramientos muy bajos (sulfadoxina) mantienen sus niveles plasmáticos durante largos períodos y su concentración en orina es muy baja; por tanto, en caso de disfunción renal, la dosis debe ser ajustada.

Los casos de nefrotoxicidad inducida por sulfonamidas se comportan como una NTI aguda, y en los pacientes con orina ácida (pH < 5.5) se pueden precipitar desencadenando obstrucción tubular, arrojando como consecuencia una nefropatía obstructiva intratubular aguda. La mejor forma de prevenir su aparición es aumentar la ingesta de líquidos durante el tratamiento y mantener una orina alcalina.

Es un agente antimicótico descubierto en 1956 a partir de una cepa de *Streptomyces nodosus*. Pertenece a la familia de los antibióticos macrólidos poliénicos, cuya característica es la escasa hidrosolubilidad y marcada toxicidad parenteral. Su mecanismo de acción depende, en parte, a su unión a la fracción esterol, en particular al ergosterol, que está en la membrana de los hongos sensibles formando poros en la membrana celular, incrementando su permeabilidad y permitiendo la salida de moléculas pequeñas, y por último causando la muerte del agente infeccioso.

Su uso se ha extendido por el alto número de infecciones fúngicas en pacientes inmunosuprimidos y con VIH/SIDA, y por tanto se ha aumentado la incidencia de sus efectos nefrotóxicos que son producto de un daño directo en el túbulo distal, que característicamente desencadena una disminución en la capacidad de concentración urinaria, acidosis tubular renal distal con pérdida de potasio y magnesio. Además, produce un incremento de la permeabilidad celular a nivel de la membrana plasmática e hipoperfusión asociada a vasoconstricción renal.

En casi todos los pacientes que reciben este fármaco se observa elevación de los niveles séricos de Creatinina, que suelen normalizarse al disminuir la dosis o al suprimirlo. El principal factor de riesgo para la toxicidad es la depleción de sodio e hipovolemia subsecuente; por esto, la mejor forma de prevenirla es la adecuada hidratación antes, durante y después de su administración (500 cc de solución salina 0.9% antes y después); evitar el uso concomitante de otros nefrotóxicos como aminoglicósidos, medios de contraste, cisplatino; utilizar la nueva preparación de la molécula de tipo liposoluble y en infusión continua. Estas medidas reducen el riesgo de nefrotoxicidad en un 26% – 30%.

ANTIVIRALES

Activo *in vitro* e *in vivo* contra los tipos 1 y 2 de herpes virus, y el virus de la *varicela zoster*. Su toxicidad es baja para las células infectadas del hombre, pero cuando se administra por vía intravenosa con dosis de 500 mg/m² puede producir nefrotoxicidad. El aciclovir se excreta por el riñón por procesos de filtración glomerular y secreción tubular. Debido a su escasa solubilidad en orina puede producir precipitados intraluminales tubulares que obstruyen el flujo urinario.

El cuadro clínico es el de una IRA no oligúrica acompañada de náuseas, dolor lumbar y hematuria. En el parcial de orina, cuando se evalúa el sedimento urinario bajo luz polarizada, se pueden observar cristales en forma de aguja. La interrupción del tratamiento permite la recuperación renal, y como ya se ha mencionado para otros fármacos, un factor de riesgo que facilita la nefrotoxicidad es la hipovolemia.

Es un agente antivírico dotado de un amplio espectro de actividad, de modo que inhibe a todos los virus humanos conocidos del grupo herpes: *virus herpes simple tipo 1 y 2*, *virus 6 del herpes humano*, *virus varicela-zóster*, *virus Ebstein-Barr* y *citomegalovirus (CMV)*; este último de alta frecuencia en pacientes con trasplante de órgano sólido y en los pacientes con VIH/SIDA.

El riñón es el único órgano de excreción, observándose efectos nefrotóxicos hasta en un 66% de los pacientes. El mecanismo de lesión a nivel renal no está claro, pero uno de los mecanismos postulados para tal efecto es la necrosis tubular proximal. Además se ha descrito hipocalcemia, hiperfosfatemia y aumento de la paratohormona como consecuencia de depósito del fármaco a nivel óseo, que desencadena liberación de fósforo o inhibición del cotransporte Na⁺/P en el túbulo proximal.

Como ya ha sido mencionado con otros fármacos, la administración de solución salina al 0.9% antes y durante la administración del medicamento disminuye los potenciales efectos nefrotóxicos.

Todos los antirretrovirales pueden presentar efectos adversos y toxicidad significativa que aparecen al inicio del tratamiento o a largo plazo. Es fundamental aprender a sospecharlos clínicamente y monitorizarlos. Su frecuente transitoriedad y carácter en general leve a moderado, pero ocasionalmente severo, siempre debe alertar a una detección precoz. El manejo adecuado de las reacciones adversas mejora la calidad de vida, y la adherencia a la terapia reduce las necesidades de cambio frecuente de antirretrovirales.

En general, los efectos adversos desde el punto de vista renal son cristaluria (4-10%) y nefrolitiasis por precipitación en los túbulos (Indinavir), que puede generar fibrosis intersticial y atrofia tubular, con la aparición de IRC irreversible en algunos pacientes. Otro efecto de estos medicamentos es disfunción tubular proximal en más del 35% de los pacientes que reciben un nucleósido inhibidor de la transcriptasa reversa como el Adefovir.

Debido a la polifarmacoterapia característica de estos pacientes, se presentan, además, interacciones medicamentosas cuyo conocimiento está en permanente actualización. También pueden llevar a niveles terapéuticos insuficientes de los antirretrovirales con la consiguiente aparición de resistencia, así como a niveles tóxicos de los mismos o de fármacos concomitantes.

Las enfermedades renales ocurren en un 10%-30% de pacientes VIH y están frecuentemente asociadas con abuso de drogas por vía parenteral. La

insuficiencia renal puede favorecer la aparición de interacciones de fármacos nefrotóxicos, o bien complicar su interpretación cuando aparecen elevaciones en la creatinina sérica.

Otro hecho importante es que determinados fármacos, como la pentamidina, producen mayor nefrotoxicidad en pacientes VIH que en otros pacientes. Los fármacos nefrotóxicos que son utilizados con mayor frecuencia en el paciente VIH son aciclovir, aminoglicósidos, anfotericina B, foscarnet, pentamidina y vancomicina. En general, las interacciones de fármacos nefrotóxicos están poco estudiadas, limitadas en ocasiones a casos aislados y con resultados contradictorios en algunos artículos publicados. Así, la combinación de anfotericina B y aminoglicósidos puede producir un efecto tóxico aditivo para el riñón, ya que ambos fármacos son nefrotóxicos. Aun así no se pudo comprobar que la combinación de ambos fármacos fuera la única causa de la insuficiencia renal. En otro estudio con 63 pacientes, la nefrotoxicidad (creatinina sérica > 2 mg/dl) se produjo sólo en el 19% de los que recibieron aminoglicósidos (tobramicina o amikacina) y anfotericina B. Sin embargo, los pacientes con nefrotoxicidad tenían más edad, niveles basales de creatinina sérica más altos y algunos de ellos recibían vancomicina. Esta baja nefrotoxicidad se relacionó estadísticamente con el uso de administración IV de sodio.

En un estudio caso - control para identificar y cuantificar los factores de riesgo asociados a la nefrotoxicidad de la anfotericina B se observó que el uso concomitante de aminoglicósidos no incrementó ese riesgo y sí lo hizo el uso de diuréticos. Como se sabe, la toxicidad de la anfotericina B parece estar asociada con la depleción de sodio, por lo que los diuréticos pueden aumentar la nefrotoxicidad; por el contrario, la administración de sodio mejora la función renal.

Otra combinación potencialmente nefrotóxica es la de anfotericina B y pentamidina. En un estudio no controlado se describieron cuatro casos de falla renal aguda y de forma rápida en pacientes que recibían esta combinación. La incidencia de nefrotoxicidad asociada a la pentamidina se evaluó de forma retrospectiva en 37 pacientes VIH; 27 casos presentaron nefrotoxicidad asociada a la pentamidina. Aunque cinco de estos pacientes recibían de forma concomitante otros agentes nefrotóxicos (cuatro con AINEs y uno con aminoglicósidos) y 13 de ellos habían recibido previamente cotrimoxazol, no se pudo demostrar que la toxicidad fuera debida a un efecto sinérgico de estos fármacos.

El aciclovir es también un fármaco nefrotóxico por precipitación intratubular de cristales, pudiendo desencadenar un fracaso renal agudo; aunque aumenta el riesgo de nefrotoxicidad, no hay estudios que demuestren una potenciación con otros fármacos nefrotóxicos utilizados en el SIDA.

La posible nefrotoxicidad aditiva de la vancomicina con los aminoglicósidos ha recibido mayor atención, habiéndose realizado numerosos estudios con resultados contradictorios. Un meta-análisis de siete estudios reveló que la nefrotoxicidad asociada a la combinación de los dos antibióticos fue un 13,3% mayor que la terapia con vancomicina sola y un 4,3% mayor que la terapia con aminoglicósidos solos. Aunque los resultados son estadísticamente significativos, la relevancia clínica de este estudio se vio limitada por la duración media de tratamiento antimicrobiano, la cual fue de 21 días en tres estudios.

Se ha recomendado evitar la administración concomitante de foscarnet con otros fármacos potencialmente nefrotóxicos tales como pentamidina, aminoglicósidos o anfotericina B. En tres pacientes con SIDA tratados con foscarnet y anfotericina B se produjo insuficiencia renal a los cuatro días de iniciar ambos antimicrobianos. La anfotericina B, al disminuir la velocidad de filtración glomerular, disminuye el aclaramiento del foscarnet, lo que origina mayores concentraciones de este antivirico. Se recomienda evitar la asociación de ambos fármacos; si ello no es posible, se debe forzar la hidratación y monitorizar la función renal.

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINEs)

Como grupo farmacológico los AINEs son probablemente los medicamentos más ampliamente prescritos en la práctica médica. Debido al volumen de su utilización los efectos secundarios desencadenados son muy frecuentes, en especial los del tracto gastrointestinal, pero afortunadamente la incidencia de nefrotoxicidad secundaria a su uso es baja, considerándose estos medicamentos como seguros y bien tolerados.

Los principales efectos de los AINEs sobre el riñón se relacionan con la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, particularmente la prostaciclina I 2 (PGI₂), el tromboxano A 2 (TXA₂) y la prostaglandina E 2 (PGE₂). Estas sustancias ejercen sus efectos fisiológicos en la zona donde se sintetizan, y en realidad constituyen autacoides más que hormonas porque actúan a nivel local y no a distancia.

Las consecuencias fisiológicas de esta inhibición incluyen un incremento en el tono vascular y efectos antinatriuréticos, antirreninémicos y antiuréticos. El efecto neto es un desbalance entre las fuerzas vasoconstrictoras y vasodilatadoras, que se traduce en varios síndromes renales listados en la *tabla 5*.

Tabla 5

SÍNDROMES RENALES ASOCIADOS AL USO DE AINEs

- Insuficiencia Renal Aguda vasomotora.
- Síndrome nefrótico con Nefritis Túbulo Intersticial.
- Insuficiencia Renal Crónica.
- Retención de sodio.
- Hiponatremia.
- Hiperkalemia.
- Nefritis Túbulo Intersticial.

Tabla 6

**FACTORES PREDISONENTES A
NEFROTOXICIDAD INDUCIDA POR AINEs**

- Síndrome de falla cardíaca.
- Cirrosis.
- Sepsis.
- Hemorragia.
- Tratamiento diurético.
- Hipotensión.
- Insuficiencia Renal Crónica.
- Glomerulonefritis.
- Edad > de 65 años.
- Uropatía obstructiva.
- Hipoalbuminemia.
- Disminución del metabolismo hepático con prolongación de la semivida del AINE.

Los pacientes con mayor riesgo de sufrir estas complicaciones son los que tienen disminución del volumen sanguíneo o del volumen arterial efectivo; entre éstos se encuentran los que presentan síndrome de falla cardíaca, nefropatía subyacente, edad mayor de 65 años, estados de deshidratación, sepsis, hipertensión arterial, tratamiento diurético o estados que generen un tercer espacio (por ejemplo pancreatitis, quemaduras extensas). En la *tabla 6* se listan los factores favorecedores de esta situación.

Por lo general, el análisis del parcial de orina se encuentra normal en la mayoría de los pacientes durante un deterioro agudo de la función renal; además, la fracción excretada de sodio FENA puede ser baja (< 1%).

Cuando el diagnóstico se realiza en una fase temprana la IRA es reversible si se interrumpe el tratamiento con este grupo de fármacos y la necesidad de diálisis es menor del 5%. Igualmente, la hiperkalemia puede presentarse hasta en el 25% de los casos y se resuelve al suspender el medicamento.

Tabla 7

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA NTI POR AINEs

- Duración de la exposición desde cinco días hasta un año.
- Síntomas de hipersensibilidad 8%.
- Eosinofilia 18%.
- Eosinofilia 0.5%
- Proteinuria > 3.5 gr/24 horas hasta 90%.

Otra forma de nefropatía inducida por AINEs es la Nefritis Túbulo Intersticial (NTI), que puede ser causada por cualquier AINE. El mecanismo propuesto para ésta es una respuesta de hipersensibilidad retardada, pero esto no explica el síndrome nefrótico frecuentemente observado sin presencia de lesión glomerular y para el cual se ha postulado un incremento de la permeabilidad vascular favorecida por la producción de leucotrienos. Sus características más importantes son listadas en la *tabla 7*.

El desarrollo de IRC se produce generalmente por el uso prolongado, e implica la existencia de necrosis papilar. El tipo de AINE utilizado tiene escasa importancia porque todos los grupos son potencialmente nefrotóxicos.

NTI= Nefritis Túbulo Intersticial

Se creía que los inhibidores específicos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) permitirían tratar los síndromes dolorosos e inflamatorios, tanto agudos como crónicos, sin que aparecieran efectos tóxicos a nivel renal. Esta suposición se basaba en la teoría de que la enzima COX – 2 era inducible, y que sólo se localizaba en zonas de inflamación y no tenía un papel importante en la homeostasis renal. Sin embargo, las pruebas existentes indican que la COX – 2 se expresa de manera constitutiva en el tejido renal, y que puede tener una función muy significativa en el mantenimiento de la función renal en situaciones de dependencia de las prostaglandinas.

El pronóstico de la toxicidad renal por estos fármacos suele ser favorable, requiriendo, en muy pocas ocasiones, soporte dialítico con recuperación en la función renal tras la suspensión del medicamento.

Para prevenir los efectos tóxicos por AINEs se pueden implementar varias estrategias como clasificar al paciente de alto riesgo o no, y si el tratamiento con AINE es necesario en un paciente con hipoperfusión renal se deben utilizar las menores dosis, de vida media corta y por el menor tiempo posible. Independiente del AINE a utilizar se debe conocer la función renal basal y realizar como mínimo una Creatinina sérica y potasio en los cinco primeros días de su utilización; evitar igualmente la administración conjunta con otros fármacos nefrotóxicos e interrumpir su administración si se detectan signos de IRA, hipovolemia o trastornos metabólicos.

NEFROPATÍA POR ANALGÉSICOS

Esta forma de nefropatía produce una ERC caracterizada por necrosis papilar y NTI crónica, y puede ser la causante hasta del 20% de las IRC en forma global. La enfermedad es 2 a 6 veces más frecuente en mujeres con riesgo máximo hacia los 50 años de edad. De manera característica, los pacientes ingieren compuestos analgésicos diariamente (aspirina, fenacetina y cafeína) por trastornos comunes como cefalea o dolores musculares, y la nefropatía aparece luego de un consumo acumulado de 2 a 3 kgs del fármaco.

Este grupo de pacientes muestra una disfunción de predominio túbulo-medular, caracterizada por una capacidad de concentración urinaria alterada, defectos en la acidificación, y en ocasiones un estado de nefropatía perdedora de sal. La proteinuria es escasa siendo tanto de origen glomerular

como tubular. Otro dato que orienta a este tipo de nefrotoxicidad es la piuria estéril; y si hay hematuria debe alertar para la búsqueda de un tumor ureterial que se puede presentar con el abuso de analgésicos.

La enfermedad tiene una progresión lenta y silente; además los pacientes no son concientes, o no reconocen que toman considerables dosis de analgésicos, y su incidencia cada vez va en aumento por la venta libre en farmacias y supermercados, la cual no es regulada y facilita la automedicación.

AGENTES DE CONTRASTE RADIOLÓGICO

La nefropatía por medio de contraste se define como la pérdida de la función renal que ocurre 48 horas después de la administración de un agente de contraste, y que se manifiesta por un incremento en los niveles séricos de creatinina de por lo menos un 25% con respecto al valor basal, en ausencia de otra causa identificable.

Característicamente los niveles de creatinina sérica tienen un pico máximo a los 3 – 5 días después de la administración del agente, pero se puede presentar hasta en la primera semana pos administración.

La incidencia de este tipo de nefropatía es muy variable, y los diferentes estudios han mostrado un rango entre el 3% al 26%, y la explicación para ello es que depende del grupo de pacientes estudiados (pacientes con o sin Diabetes Mellitus o ERC conocida), y si fueron utilizadas o no medidas nefroprotectoras. Lo que está ampliamente demostrado es que en pacientes sanos estas sustancias no producen o ejercen mínimos efectos nefrotóxicos, mientras que la incidencia de toxicidad aumenta de forma proporcional al número de factores de riesgo predisponentes (*tabla 8*).

Tabla 8
<p>FACTORES DE RIESGO PARA NEFROPATIA POR MEDIOS DE CONTRASTE</p> <p>- Relacionados con el paciente:</p> <ul style="list-style-type: none">* ERC preexistente.* Diabetes Mellitus.* Edad > 65 años.* Falla cardíaca.* HTA.* Disminución del volumen circulatorio efectivo.* IAM.* Uso de balón de contrapulsación aórtica.* Mieloma múltiple. <p>- No relacionados con el paciente:</p> <ul style="list-style-type: none">* Osmolaridad y cantidad del medio de contraste (> 125 ml).* Administración simultánea de otros nefrotóxicos.

Con respecto a la fisiopatología de esta nefropatía varios mecanismos lesivos parecen estar implicados, pero los más claros son la vasoconstricción renal prolongada y el efecto tóxico directo sobre las células tubulares; otros mecanismos postulados son de tipo inmunológico, o por acción de precipitados de proteínas intraluminales; disminución del flujo sanguíneo renal inducido por la viscosidad del medio de contraste y un incremento en la agregación eritrocitaria que resulta en entrega disminuida de oxígeno a las células.

Además, estos agentes disminuyen la actividad de enzimas antioxidantes y favorecen la producción de radicales libres de oxígeno.

Distintos trabajos han demostrado un transitorio incremento en el flujo sanguíneo renal 20 minutos después de la inyección del medio de contraste, seguido de una prolongada disminución del flujo sanguíneo durante horas.

Esto trae como consecuencia necrosis de las células epiteliales en la porción ascendente delgada del asa de Henle en la médula renal. Por otra parte se produce hipoxia medular por cortocircuitos del flujo sanguíneo hacia la corteza.

Otros eventos que contribuyen al daño renal son los cambios en la hemodinámica renal por un disparado incremento en la actividad de las sustancias vasoconstrictoras como vasopresina, angiotensina II, dopamina 1, endotelina y adenosina; a su vez, una disminución en la

actividad renal de sustancias vasodilatadoras como el óxido nítrico y prostaglandinas.

Con respecto a la presentación clínica se puede decir que es muy variable; el 80% de los pacientes tienen un aumento de la creatinina sérica en las primeras 24 horas después de la administración del agente contrastado, con un pico de incremento típico hacia el segundo o tercer día pos administración de la sustancia, retornando a las cifras basales hacia la segunda semana.

La insuficiencia renal puede ser oligúrica o no oligúrica, siendo la segunda la más frecuente en los pacientes con función renal previa normal. La mayor parte de los episodios de nefrotoxicidad inducida por contraste radiológico tienen una gravedad leve, caracterizada por un incremento reversible de 1 – 3 mg/dL en el nivel sérico de creatinina; la diálisis no suele ser necesaria, excepto que el paciente agudice una ERC de base.

La mejor estrategia que se puede implementar para evitar la nefrotoxicidad por medios de contraste se basa en la prevención. Múltiples fármacos se han utilizado con este propósito: N – acetilcisteína, calcioantagonistas, dopamina, furosemida, péptido natriurético atrial, bicarbonato y antagonistas del receptor de endotelina; sin embargo ninguno de ellos ha superado la mejor intervención que sigue siendo la hidratación con solución salina antes y después de la administración del agente contrastado.

El estudio clásico en este sentido fue el realizado por Solomon y colaboradores; su protocolo consistió en la administración de solución salina 0.45% 1 ml/kg/hora 12 horas antes del procedimiento y 12 horas posterior al mismo, con adecuado nivel de evidencia. Otra de las estrategias recomendadas es la administración de N – acetilcisteína que es una sustancia con propiedades antioxidantes; la dosis recomendada son 600 mg cada 12 horas las 24 horas previas a la administración del agente contrastado y 24 horas pos procedimiento.

Otros fármacos y estrategias preventivas específicas se mencionan en la , así como en las referencias enumeradas al final del capítulo.

Tabla 9	
OTROS FÁRMACOS Y SUSTANCIAS POTENCIALMENTE NEFROTOXICAS	
* Fármacos utilizados en trasplante	
- Ciclosporina.	
- Tacrolimus.	
* Antineoplásicos	
- Cisplatino, carboplatino.	- Mitomicina C.
- Ciclofosfamida.	- Plicamicina.
- Estreptozotocina.	- Metotrexate.
- Semustina y carmustina.	- Citarabina.
- Ifosfamida.	- Interleukina – 2.
* Metales pesados	
- Plomo.	
- Cadmio.	
- Mercurio.	
- Uranio.	
* Antirreumáticos	
- Penicilamina.	
- Oro.	
* Hidrocarburos	

LECTURAS RECOMENDADAS

NEFROPATÍA TÓXICA ENDÓGENA/METABÓLICA

1. TONNESEN AS. Acute renal failure. En: Gallagher TJ, Shoemaker WC, ed. *Critical care. State of the art. Vol. 9.* Fullerton: Society of Critical Care Medicine, 1988: 177-222.
2. COHEN AJ, CLIVE DM. Acute renal failure in the intensive care unit. En: Rippe JM, Irwin RS, Fink MP, Cerra FB, ed. *Intensive care medicine.* 3ª ed. Boston: Little, Brown and Co., 1996: 1000-22.
3. KELLY J, NEILSON G. Tubulointerstitial diseases. En Brenner BM, ed. *Brenner and Rector's. The Kidney.* 7ª ed. Philadelphia: WB Saunders Co., 2005: 1484-1511.
4. SANDERS PW, BOOKER BB. Pathobiology of cast nephropathy from human Bence Jones proteins. *J Clin Invest* 1992; 89: 630-39.

NEFROPATÍA TÓXICA EXÓGENA

5. NOLAN CM, ABERNATHY RS. Nephropathy associated with methicillin therapy. Prevalence and determinants in patients with staphylococcal bacteremia. *Arch Intern Med* 1977; 137: 997-1000.
6. PÉREZ R., VALDERRÁBANO F. Nefropatías tubulointersticiales. En Martínez M, Rodicio JL, Herrera J, ed. *Tratado de nefrología.* 2ª ed. Madrid: Ediciones Norma SL., 1993:900-36.
7. LEEHEY DJ, BRAUN BI, THOLL DA, ET AL. ¿Can pharmacokinetic dosing decrease nephrotoxicity associated with aminoglycoside therapy? *J Am Soc Nephrol* 1993; 4:81-90.
8. BERTINO JS, BOOKER LA, FRANCK PA, ET AL. Incidence of and significant risk factors for aminoglycoside-associated nephrotoxicity in patients dosed by using individualized pharmacokinetic monitoring. *J Inf Dis* 1993; 167:173-79.
9. FORD DM, DAHL RH, LAMP CA, ET AL. Apically and basolaterally internalized aminoglycosides colocalize in LLCPK1 lysosomes and alter cell function. *Am J Physiol* 1994; 266:52-57.
10. APPEL GB. Aminoglycoside nephrotoxicity. *Am J Med* 1990; 88: 16-20.
11. DEBROE ME, GIULIANO RA, VERPOOTEN GA. Choice of drug and dosage regimen: Important factors for aminoglycoside nephrotoxicity. *Am J Med* 1986; 80 6B:115-118.
12. APPEL GB, GIVEN DB, LEVIN LR, ET AL. Vancomycin and the kidney. *Am J Kid Dis* 1986; 8: 75-80.
13. SOKOL PP. Mechanism of vancomycin transport in the kidney: studies in rabbit renal brush border and basolateral membrane vesicles. *J Pharmacol Exp Ther* 1991;
14. WILHELM M.P, ESTES L. Vancomycin. *Mayo Clin Proc.* 1999;74:928-935.
15. CHENG JT, WITTY RT, ROBINSON RR, ET AL. Amphotericin B nephrotoxicity: Increased renal resistance and tubule permeability. *Kidney Int* 1982; 22:626-33.
16. HEYMAN SN, CLARK BA, KAISER N, ET AL. In-vivo and in-vitro studies on the effect of amphotericin B on endothelin release. *J Antimicrob Chemother* 1992; 29:69-77.
17. ANTONISKIS D, LARSEN RA. Acute, rapidly progressive renal failure with simultaneous use of amphi B and pentamidine. *Antimicrob Agents Chemother.* 1990; 34: 470-72.
18. SAWYER MH, WEBB DE, BALOW JE, ET AL. Acyclovir-induced renal failure. Clinical course and histology. *Am J Med* 1988; 84:1067-71.
19. DERAY G, MARTINEZ F, KATLAMA C, ET AL. Foscarnet nephrotoxicity: Mechanism, incidence and prevention. *Am J Nephrol* 1989; 9:316-21.
20. DUBOSE TD, MOLONY DA, VERANI R, ET AL. Nephrotoxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994; 344:515-18.
21. BLACKSHEAR JS, DAVIDMAN M, STILLMAN T. Identification of risk for renal insufficiency from NSAIDS. *Arch Int Med* 1983; 143: 1130-34.
22. KLEINKNECHT D. Interstitial nephritis, the nephrotic syndrome and chronic renal failure secondary to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Semin Nephrol* 1995; 15: 228-35.

23. SEGASOTHY M, SAMAD SA, ZULFIGAR A, ET AL. Chronic renal disease and papillary necrosis associated with the long-term use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs as the sole or predominant analgesic. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 17-24.
24. STEIN R S, ALBRIDGE K, LENOX R K, ET AL. Nephrotoxicity in leukemic patients receiving empirical amphotericin B and aminoglycosides. *South Med J* 1988; 81: 1095-9.
25. FISHER M A, TALBOT G H, MAISLIN G, ET AL. Risk factors for amphotericin B-associated nephrotoxicity. *Am J Med* 1989; 87: 547-52.
26. FEELY J, HEIDEMANN H, GERKENS J, ROBERTS L J, BRANCH R A. Sodium depletion enhances nephrotoxicity of amphotericin B. *Lancet* 1981; i: 1422-3.
27. HEIDEMANN H T, GERKENS J F, SPICKARD W A, JACKSON E K, BRANCH R A. Amphotericin B nephrotoxicity in humans decreased by salt repletion. *Am J Med* 1983; 75: 476-81.
28. ANTONISKIS D, LARSEN R A. Acute rapidly progressive renal failure with simultaneous use of amphotericin B and pentamidine. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 470-2.
29. BRICELAND L L, BAILIE G R. Pentamidine - associated nephrotoxicity and hyperkalemia in patients with AIDS. *DICP Ann Pharmacother* 1991; 25: 1171-4.
30. BECKER B N, FALL P, HALL C, ET AL. Rapidly progressive acute renal failure due to acyclovir: Case report and review of the literature. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 611-5.
31. GOETZ M B, SAYERS J. Nephrotoxicity of vancomycin and aminoglycoside therapy separately and in combination. *J Antimicrob Chemother* 1993; 32: 325-34.
32. ZAMAN M M, BURNEY S, LANDMAN D, QUALE J M. Rapid development of renal insufficiency with the simultaneous administration of amphotericin B and foscarnet (letter). *Clin Infect Dis* 1996; 22: 378.
33. BARRETT B J, CARSLILE E J. Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality contrast media. *Radiology* 1993; 188: 171-78.
34. CIGARROA R G, LANGE P A, WILLIAMS R H, ET AL. Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease. *Am J Med* 1989; 86: 649-58.
35. CANTLEY L G, SPOKES K, CLARK B, ET AL. Role of endothelin and prostaglandins in radiocontrast-induced renal artery constriction. *Kidney Int* 1993; 44: 1217-23.
36. BERNIS A H. Nephrotoxicity of contrast media. *Kidney Int* 1989; 36: 730-40.
37. SOLOMON R, WERNER C, MANN D, D'ELLA J, SILVA P. Effects of saline, mannitol and furosemide on acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med*. 1994;331:1416-1420.
38. TEPEL M, ET AL. Prevention of radiographic contrast induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med*. 2000; 343: 180-4.
39. KON V, SUGIURA M, INAGAMI T, ET AL. Role of endothelin in cyclosporine-induced glomerular dysfunction. *Kidney Int* 1990; 37:1487-91.
40. WAGNER K, HENKEL M, HEINEMEYER G, ET AL. Interaction of calcium blockers and cyclosporine. *Transplant Proc* 1988 20 (suppl 2):561-68.
41. DAWIDSON Y, ROTH P, ALWAY C, ET AL. Verapamil prevents post-transplant delayed function and cyclosporine. A nephrotoxicity. *Transplant Proc* 1990; 22: 1379-80.
42. PIRSCH J D, D'ALESSANDRO A M, ROECKER E B, ET AL. A controlled double-blind, randomized trial of verapamil cyclosporine in cadaver renal transplant patients. *Am J Kidney Dis* 1993; 21: 189-95.
43. TEXTOR S C, WIESNER R, WILSON D J, ET AL. Systemic and renal hemodynamic differences between FK 506 and cyclosporine in liver transplant recipients. *Transplantation* 1993; 55: 1332-39.
44. MEMOLI B, DE NICOLA L, LIBETTA C, ET AL. Interleukin-2-induced renal dysfunction in cancer patients is reversed by low-dose dopamine infusion. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 27-33.
45. SIEGEL J P, PURI R K. Interleukin 2 toxicity. *J Clin Oncol* 1991; 9: 694-704.

TEMA 1

EVALUACIÓN CONSULTADA NEFROTOXICIDAD Y NEFROPATÍA TÓXICA

1. **Cuál de los siguientes factores influye en la alta sensibilidad del riñón al daño por tóxicos:**
 - a. Bajo aporte sanguíneo
 - b. Presencia de mecanismos de concentración urinaria
 - c. Alto peso del riñón en relación con el flujo sanguíneo
 - d. Acumulación de tóxicos en la corteza renal
 - e. Dilución de la concentración de los medicamentos en el riñón

2. **Los cambios de fibrosis intersticial en el riñón se observan en caso de:**
 - a. Nefropatía desencadenada por sustancias exógenas exclusivamente
 - b. Nefropatías agudas
 - c. Nefropatías crónicas
 - d. Nefropatía con alteración funcional del riñón por sustancias endógenas únicamente
 - e. Nefropatías reversibles con la suspensión del agente agresor

3. **En caso de insuficiencia renal aguda por mioglobinuria, cuál de las siguientes acciones está indicada:**
 - a. Restringir la ingesta de líquidos
 - b. Alcalinizar la orina
 - c. Administrar dosis altas de vitamina C
 - d. Administrar colchicina
 - e. Administrar alopurinol

4. **Cuál de los siguientes antimicrobianos muestra menor frecuencia de nefrotoxicidad, cuando se usa como monoterapia:**
 - a. Penicilinas y cefalosporinas
 - b. Aminoglucósidos
 - c. Vancomicina
 - d. Sulfamidas
 - e. Anfotericina B

5. **Cuál de las siguientes afirmaciones es cierta en cuanto a la nefrotoxicidad por AINEs:**
 - a. La incidencia de nefrotoxicidad secundaria es muy alta
 - b. Los pacientes con mayor riesgo son los que tienen disminución del volumen sanguíneo o del volumen arterial efectivo
 - c. Cuando se presenta hiperkalemia, es permanente aunque se suspenda el fármaco
 - d. Los inhibidores específicos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) no tienen efectos tóxicos a nivel renal
 - e. En casos de toxicidad renal por estos fármacos es frecuente la necesidad de soporte dialítico

SIDA Y EMBARAZO

Dra. CLARA MARÍA MESA RESTREPO
Especialista en Ginecología y Obstetricia
Instituto de Ciencias de la Salud - CES

Desde el aislamiento inicial en la década de los ochenta del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) hasta nuestros días se han realizado importantes avances en el conocimiento de este padecimiento. El entendimiento de la inmunopatogénesis, diagnóstico, seguimiento clínico y terapia antirretroviral, ha permitido convertir esta afección, cuando se cuentan con recursos para ello, en un cuadro de curso crónico y no necesariamente letal.

La importancia clínica del virus VIH radica en su capacidad de producir un deterioro cualitativo y cuantitativo del sistema inmune, llegando a provocar una deficiencia completa de éste, lo que se traduce en severas complicaciones infecciosas y neoplásicas que caracterizan el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA).

EPIDEMIOLOGÍA:

A pesar del conocimiento que se tiene sobre el virus y de existir medidas tendientes a la disminución de su transmisión, el número de nuevos casos continúa en aumento.

Los datos de vigilancia del CDC al inicio de la epidemia presentan una mayor proporción de casos nuevos entre hombres blancos que vivían en la parte urbana de la ciudad y tenían relaciones sexuales con otros hombres. En el momento actual esta tendencia ha cambiado y se presenta una mayor proporción entre mujeres y minorías raciales y étnicas. Se calcula que entre 15% a 25% de los individuos con VIH son mujeres.

De los aproximadamente 40 millones de infectados en el mundo, la mayor frecuencia se reporta en África al sur del Sahara, Asia y América del Sur. La distribución del VIH SIDA varía mucho: dependiendo de las poblaciones estudiadas se reportan zonas de alta prevalencia como en el África sub-Sahariana, donde se encuentran poblaciones en áreas urbanas con frecuencias de infección de 30%.

La epidemia de VIH SIDA en Colombia sólo es superada en Latinoamérica por la de Brasil y México. De los 20.604 casos acumulados reportados en Colombia para el año 1999, 3240 habían muerto a causa del SIDA. Las regiones con más alta tasa de incidencia son Bogotá, con una tasa de 63 por 100.000 habitantes, seguida de Valle del Cauca, Antioquia, Atlántico y Santander.

Para el 2004 la prevalencia estimada de la infección por VIH en Colombia entre los 15 a 49 años fue de 0.7%, presentándose un compromiso cada vez mayor de las mujeres, pasando de una relación hombre / mujer de 12:1 en 1988 a 7:1 en 1995 y de 5:1 en 1.998. Esta progresión ha sido más evidente en la Costa Atlántica donde llega a ser 3:1. Esta tendencia se refleja en un incremento en el riesgo de la transmisión vertical.

VIROLOGÍA

El VIH está clasificado taxonómicamente como un retrovirus, del género de los lentivirus, virus éstos caracterizados por fusionar y destruir las células hospederas (citocidas) y por provocar infecciones que se caracterizan por periodos de latencia largos, cursos crónicos de enfermedad, replicaciones persistentes y compromiso del sistema nervioso central. Es un virus inmunotropico que produce un deterioro cuantitativo, cualitativo y progresivo del sistema inmune del hospedero hasta causar el SIDA.

Al virus de la inmunodeficiencia humana pertenecen dos serotipos el 1 (VIH- 1) y 2 (VIH -2). Ambos virus tienen estructura similar, aunque cada uno tiene genes que los identifican y diferencian.

Los virus VIH-1 y VIH-2 tienen un diámetro de 100 nanómetros y forma esférica. Posen los siguientes componentes:

1. Una capa envoltura externa compuesta de lípidos, la cual es tomada de la célula humana luego que se forma una nueva partícula viral.

En esta envoltura se encuentran incrustadas aproximadamente 72 proyecciones de proteínas de envoltura que protruyen a través de la superficie de la partícula viral (virión). Estas proteínas son llamadas "Env", consisten en una capa de 3 moléculas de glucoproteína (Gp) 120, cada una de estas moléculas esta formada por tres gp41 que atraviesan la estructura de la capsida viral.

2. La cápside, que rodea la parte densa del core que contiene el ácido nucleico, esta compuesta de una matriz externa, la proteína 17 y las proteínas p24 (p25) y p6.

3. La cápside encierra dos cadenas simples de ácido nucleico no complementario, las cuales tienen la información genética para codificar la síntesis de nuevos viriones. Además posee las enzimas asociadas, proteasas, integrasa y transcriptasa reversa y algunas cadenas complementarias de DNA viral. El ácido nucleico es de tipo RNA, con dos moléculas lineales y 9200 nucleótidos para el VIH 1 y 9.600 para el VIH 2

CICLO REPLICATIVO DEL VIRUS:

El tropismo del VIH por células que expresan receptores CD4 está basado principalmente en la afinidad de la Gp120 por este péptido presente en la membrana de algunas células como linfocitos ayudadores y menos densamente en macrófagos, células dendríticas y de microglia y monocitos.

Los linfocitos T CD4+ son las principales células hospederas para el VIH 1 y 2.

REPLICACIÓN VIRAL: El primer paso en la infección es la adhesión del virus a la célula hospedera, después de este paso se produce la internalización de la nucleocápside (virus sin envoltura) a la célula. Dentro del citoplasma de la célula la transcriptasa reversa convierte el RNA viral en DNA de doble cadena (forma de ácido nucleico en la cual la célula lleva sus genes). Quince de los medicamentos aprobados para uso en VIH interfieren con esta fase replicativa.

INTEGRACIÓN: La nueva molécula formada de DNA se mueve dentro de la célula, la cual se acopla al DNA de la célula hospedera mediante la VIH integrasa; de esta forma el *genoma viral se integra establemente con el genoma de la célula hospedera*.

Al entrar el DNA del VIH al DNA de la célula se denomina pro-virus (célula humana que tiene integrada a su DNA la información genética viral). A partir de este momento se replica sincrónicamente con el DNA celular y sirve de modelo para la producción de RNA viral.

TRANSCRIPCIÓN: para que el pro-virus produzca nuevos virus, se deben hacer copias de RNA por parte de la maquinaria celular, este proceso es llamado transcripción de mRNA. El RNA genómico también es transcrito para posteriormente ser incorporado en el virión.

TRASLACIÓN: después de que se forma mRNA VIH, éste es transferido desde el núcleo hasta el citoplasma, para esto son muy necesario las proteínas codificadas por el gen rev. Dentro del citoplasma el mRNA es utilizado por los ribosomas como plantilla para producir grandes cadenas de proteínas virales y enzimas.

ENSAMBLAJE Y CONSTRUCCIÓN: las nuevas proteínas nucleares, enzimas y RNA genómico, se reúnen dentro de la célula y forman una partícula inmadura viral que germina y adquiere una envoltura tomada de la membrana celular hospedera. Durante este proceso el núcleo viral es inmaduro y no es activo.

Las largas cadenas de proteínas y enzimas del núcleo inmaduro se parten en pequeñas piezas por una enzima viral llamada proteasa, permitiendo la formación de múltiples partículas virales infectantes. Las drogas inhibitoras de este paso se denominan inhibidores de la proteasa.

Una vez ocurre la integración, el genoma permanece en estado de baja replicación, o es fuente continua de nuevos viriones, dependiendo de la presencia de factores celulares y virales requeridos para la activación del promotor viral.

El virus se comporta de forma diferente según la cepa, la clase de célula hospedera y la función de ésta. En las células T puede permanecer en estado latente indefinidamente, inseparable de la célula y resguardado del sistema inmune; la activación del linfocito T parece necesaria para la replicación viral y cuando el virus se multiplica destruye el linfocito; en otras células como macrófagos y monocitos el virus crece lenta pero continuamente, respetando la integridad de la célula, aunque alterando sus funciones. Se calcula que por cada célula produciendo virus, nueve tienen la infección pero en estado de baja replicación.

RESPUESTA INMUNE:

Una vez ocurre la infección y el virus se disemina vía hematológica, se inicia una respuesta inmune humoral y celular. Sin embargo ésta no logra ser completamente efectiva.

Respuesta humoral: los primeros anticuerpos y la mayor cantidad de ellos se producen contra las proteínas 120 y 41, también se detectan contra el core y poco contra cada una de las proteínas, estructurales y replicativas. Inicialmente son tipo Ig M rápidamente son remplazados por otras clases, especialmente IgG en suero e Ig A en saliva. La respuesta de anticuerpos es completa a los tres o cuatro meses después de la infección, pero desde

las dos semanas se detectan anticuerpos neutralizantes y citolíticos.

Se producen anticuerpos que se unen a la superficie viral y lo neutralizan e inactivan, se cree que la rápida desaparición de antígenos circulantes durante la primera infección se debe a la presencia de anticuerpos neutralizantes y a la formación de complejos inmunes antígeno anticuerpo. Esta capacidad de neutralización disminuye con el tiempo, quizás por variantes virales que aumentan con el transcurso de la infección.

Respuesta Celular: está a cargo del linfocito T citotóxico y de la respuesta de CD4, la cual se dirige al reconocimiento específico de la célula infectada. Es mediada por células CD8 que destruyen células que expresen proteínas virales y controlan la replicación viral; el contacto célula a célula es el método más eficiente para suprimir la producción del VIH.

Es una respuesta muy eficiente durante el periodo asintomático; pero disminuye a medida que progresa la infección. Esto se debe a la emergencia de variantes del virus, al incremento de la inmunosupresión por pérdida de CD8 y CD4.

TRANSMISIÓN DEL VIRUS:

El único reservorio natural del VIH es el tejido infectado humano. El virus se ha identificado en casi todos los líquidos orgánicos de los individuos seropositivos, como partícula libre o en el interior de la célula infectada, variando su concentración para cada tejido, individuo infectado y diferentes momentos de la infección.

Las formas más frecuentes de transmisión de virus son:

1. A partir de relaciones sexuales sin protección con un individuo seropositivo (VIH positivo). Es la forma más común de transmisión. Se documenta en 70% a 80% de los casos de VIH (1993). Dentro de las conductas que mayor riesgo de transmisión plantean, se encuentra el sexo anal receptivo.
2. A partir de transfusión de sangre o de derivados sanguíneos contaminados con el virus VIH, o de otros fluidos infectados (inseminación artificial, trasplante, transfusiones, etc.). El 3% a 5% de las infecciones por VIH pueden explicarse por este mecanismo.
3. Utilización de un equipo parenteral no esterilizado contaminado con VIH; esta forma explica el 5 a 10% de las infecciones.
4. Transmisión vertical (madre-feto), se reporta en 3% a 5% de los casos de VIH.
5. Infección ocupacional (accidentes biológicos con equipos contaminados); esta forma es excepcional y corresponde a menos de 0.01% de los casos de VIH.

Los tejidos contaminados con mayor concentración de formas virales infectantes son en su orden: sangre, semen, secreciones vaginales y secreciones inflamatorias. En estos tejidos el virus se encuentra dentro de los linfocitos infectados y macrófagos.

Las fuentes como saliva, sudor, lágrimas y orina, se consideran como poco eficientes para transmitir el virus.

A través de todos estos productos o tejidos, se puede transmitir la infección de hombre a hombre, de hombre a mujer y de mujer a hombre. Se ha documentado que a medida que se aumenta el número de contactos inseguros con parejas sexuales diferentes, se incrementa notablemente la posibilidad de adquirir la infección.

CURSO CLÍNICO Y SEROLÓGICO DE LA INFECCIÓN POR VIH

El tiempo de latencia es en promedio 10 años; un 10% a 15% de los pacientes muestra un patrón de progresión lento, sin signos clínicos de enfermedad, aun después de este tiempo. También se reporta en un 5% un patrón acelerado de la enfermedad, presentando incluso la muerte antes de los cinco años.

Una característica en el desarrollo del SIDA es la pérdida de la competencia inmune; cada año que pasa el espectro de la infección va cambiando y la velocidad a la cual el infectado progresa al SIDA y a la muerte se estima que se incrementa entre 4% a 10% por año, con una baja frecuencia en los primeros años y un aumento a medida que pasa el tiempo.

La enfermedad no tratada se caracteriza por un deterioro gradual del sistema inmune; sin embargo, el curso de la enfermedad puede variar ampliamente, especialmente dependiendo de las condiciones del huésped.

CLASIFICACIÓN DEL SIDA

El sistema clasificatorio publicado inicialmente por el CDC en 1986 es el más aceptado en el ámbito mundial. A pesar de esto, en el año 1993 sufrió modificaciones al incluir pacientes con recuentos de CD4 menores de 200, aunque se encontraban asintomáticos.

Esta clasificación se basa en el estado clínico y en el conteo de linfocitos T CD4, existiendo tres categorías clínicas A, B y C, y tres estados de conteo de linfocitos 1, 2 y 3.

Tabla 1. Categorías clínicas para la clasificación del CDC en personas infectadas por HIV

Categoría A	Categoría C – enfermedades que definen al SIDA **
Infección asintomática por HIV	Candidiasis de bronquios, traquea o pulmones
Infección aguda (primaria) por HIV con enfermedad acompañante o con historia de infección aguda por HIV	Candidiasis esofágica
Linfadenopatía persistente generalizada	Cáncer cervical invasivo *
	Coccidioidomicosis diseminada o extrapulmonar
Categoría B	Criptococosis extrapulmonar
Las condiciones sintomáticas* que no están incluidas entre las condiciones de la categoría clínica C. Los ejemplos incluyen pero no se limitan a:	Criptosporidiosis crónica intestinal (de duración mayor a 1 mes)
Angiomatosis bacilar	Enfermedad por citomegalovirus (distinta a la del hígado, bazo o ganglios)
Candidiasis orofaríngea (COF, "muguet")	Retinitis por citomegalovirus (con pérdida de la visión)
Candidiasis vulvovaginal persistente, frecuente o de poca respuesta a la terapia	Encefalopatía relacionada con el HIV
Displasia cervical (moderada o severa)/ carcinoma cervical <i>in situ</i>	Herpes simplex: úlcera(s) crónica(s) (de duración mayor a 1 mes) o bronquitis, pneumonitis o esofagitis
Síntomas generales, tales como la fiebre (38.5° C) o la diarrea de duración mayor a 1 mes	Histoplasmosis, diseminada o extrapulmonar
Leucoplasia vellosa oral	Isosporiasis, crónica intestinal (de duración mayor a 1 mes)
Herpes zoster (culebrilla), que implique al menos dos episodios distintos o más de un dermatoma	Sarcoma de Kaposi
Púrpura trombocitopénico idiopático	Linfoma de Burkitt (o el término equivalente)
Listeriosis	Linfoma inmunoblástico (o equivalente)
Enfermedad inflamatoria pélvica, particularmente si se complica por el absceso tubo ovárico	Linfoma primario de cerebro
Neuropatía periférica	Complejo microbacteriano avium o <i>M. kansasii</i> diseminado o extrapulmonar
	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> , en cualquier sitio (pulmonar o extrapulmonar)
	<i>Mycobacterium</i> , otras especies, o especies no identificadas, diseminado o extrapulmonar
	<i>Pneumocystis pneumonia</i>
	Pneumonía recurrente*
	Leucoencefalopatía progresiva multifocal
	Septicemia recurrente por <i>Salmonella</i>
	Toxoplasmosis cerebral
	Síndrome de desgaste por HIV

* Estas condiciones deben cumplir con al menos uno de los siguientes criterios: a) las condiciones se atribuyen a la infección por HIV o indican un defecto en la inmunidad mediada por células, o b) los médicos consideran que las condiciones tienen un curso clínico o requieren de tratamiento que se complica por la infección por HIV.

** Una vez que se presenta una condición de la categoría C, la persona permanecerá en la categoría C.

Tabla 2. Categorías de linfocitos T CD4*

Categoría 1: >500 células CD4/ μ l
Categoría 2: 200-499 células CD4/ μ l
Categoría 3: <200 células CD4/ μ l

*La clasificación se debe basar en la cuenta más baja y precisa de CD4, no en la cuenta más reciente.

DIAGNÓSTICO

La comprobación de un diagnóstico de infección por VIH se basa en la demostración del virus o sus proteínas, o en la detección de los anticuerpos que el infectado produce contra los distintos antígenos virales.

Los anticuerpos y algunas partículas virales se consideran evidencia suficiente de la infección por el VIH, y los individuos de quienes procede la muestra analizada se consideran infectados, portadores del virus, capaz de transmitirlo y con riesgo elevado de desarrollar SIDA.

Se denomina ventana inmunológica al período en el cual no puede probarse la presencia de anticuerpos; ésta se presenta durante las primeras seis semanas.

Los anticuerpos son de tipo IgM e IgG; los IgG se empiezan a detectar entre las 8 y 10 semanas después de la infección. Los anticuerpos contra la envoltura perduran toda la vida; por su parte, los anticuerpos contra la nucleocápside permanecen positivos unos años (el tiempo de la fase crónica o de baja replicación viral) y desaparecen cuando reaparece el antígeno p24. Esta disminución de anticuerpos contra la nucleocápside se presenta unos meses antes de la fase de crisis (SIDA).

En niños con transmisión perinatal se detecta IgM anti VIH dos a cuatro semanas después de la infección, con un pico a las ocho semanas, para luego disminuir progresivamente. La IgA aparece a los tres meses de la infección, paralela con la IgG.

Solicitud de la prueba

La prueba se le solicita a toda persona que refiera conductas o antecedentes que la hayan expuesto razonablemente al VIH, también ante la presencia de entidades clínicas aceptadas por el CDC como criterio sugestivo de VIH o SIDA, y finalmente a donantes de sangre, hemoderivados y órganos. En Colombia la prueba se ofrece a las mujeres gestantes, la cual se realiza al inicio de la gestación y se debe repetir al final de ella en mujeres consideradas a riesgo.

Personas heterosexuales u homosexuales con antecedente de contacto íntimo sexual sin protección.

Consumidores de sustancias psicoactivas: licor, cocaína, heroína, morfina.

Compañeros sexuales de personas infectadas por VIH o SIDA.

Personas con ETS.

Receptores de sangre u órganos antes de 1988.

Compañeros sexuales de personas con alguno de los criterios anteriores.

Trabajadores de la salud con exposición percutánea.

Donantes de sangre, semen, u órganos.

Recién nacido hijo de madre con alguno de los criterios anteriores.

Historia de tatuajes, acupuntura y procedimientos médicos o quirúrgicos con instrumental no estéril.

Métodos de diagnóstico de la infección por VIH

Se pueden dividir en tres grupos:

- a. Detección del virus completo o sus proteínas: aislamiento viral y detección de antígeno p24.
- b. Detección del genoma viral: hibridación y sondas genéticas.
- c. Detección de anticuerpos contra VIH: pruebas presuntivas y confirmatorias

a. Aislamiento viral: Se realiza a partir de linfocitos de sangre periférica. La especificidad del aislamiento es del 100%, y una prueba positiva confirma la infección; sin embargo, un cultivo negativo no la descarta. Se informa sensibilidades de esta prueba entre 65% a 100%, dependiendo del estadio de la infección.

En el momento actual la medición de la concentración viral en plasma (carga viral) se ha convertido en herramienta imprescindible para el manejo de esta patología. El límite inferior de detección de estas pruebas es de 50 copias por mililitro.

Es útil para:

- Infección primaria.
- Diagnóstico precoz de infección en el recién nacido de madre seropositiva.
- Evaluación de pronóstico clínico (títulos aumentados antes SIDA).
- Método diagnóstico cuando los resultados son indeterminados.

Detección del antígeno p24: Éste precede a la aparición de anticuerpos en algunas semanas; luego de la seroconversión el antígeno se hace negativo. En la mayoría de los VIH positivos sintomáticos no es detectable porque forma inmunocomplejos circulantes con su respectivo anticuerpo. La presencia de antigenemia está asociada con la progresión de la infección y precede al SIDA. A medida que la infección progresa caen los anticuerpos p24 y reaparece el antígeno p24.

Para su detección se emplea la prueba de ELISA indirecta, con un anticuerpo monoclonal específico contra el p24. La detección del antígeno libre tiene una sensibilidad de 4% en individuos sintomáticos y 70% en pacientes con SIDA. Cuando se realizan técnicas de desnaturalización del anticuerpo y liberación del p24 se mejora la sensibilidad en 41.4%

Está indicado en:

- Infección aguda VIH cuando la prueba de anticuerpos es negativa.
- Detección de antígeno en el sobrenadante para aislamiento del VIH.
- Para vigilar la progresión de la enfermedad.
- Evaluación del tratamiento antirretroviral.
- Detección del antígeno en LCR.

b. Detección del genoma VIH: Está basado en la detección de ácidos nucleicos, y se caracteriza por producir a voluntad un número elevado de copias de la secuencia vírica analizada. Incluye técnicas de amplificación genética como la reacción de polimerasa en cadena (PCR), basada en la síntesis de DNA (la reacción en cadena de la ligasa, de la replicasa y del DNA ramificado).

Están indicadas en:

- Detección del DNA proviral en pacientes serológicas positivas, pero con cultivos negativos.
- Cuantificación del DNA proviral para medir número de células infectadas.
- Diagnóstico temprano de infección.
- Definición de enfermedad en pacientes con Western Blot indeterminado.
- Tipificación de serotipo de VIH.
- Diagnóstico de VIH en el recién nacido.
- Vigilar la aparición de resistencia a los medicamentos.

c. Pruebas de anticuerpos: Detectan anticuerpos contra proteínas virales específicas. Algunas son para antígenos de la envoltura de ambos serotipos. Una prueba reactiva dice que hay anticuerpos contra alguna de las proteínas.

Estos anticuerpos se demuestran en casi 100 % de los individuos infectados con el virus; no generan inmunidad, sino que constituyen un marcador de la respuesta inmune contra el virus.

Se conocen varios tipos de pruebas de detección de anticuerpos: lisado de cultivos virales (LV), proteínas recombinantes (PR) y péptidos sintéticos (PS), denominadas respectivamente de primera, segunda y tercera generación.

▪ *Prueba presuntiva*

Detecta anticuerpos totales sin especificar cuál es la proteína del virus. Utiliza técnicas de ELISA o de aglutinación.

Las pruebas de ELISA tienen una sensibilidad entre 97.2% a 100% y una especificidad de 99.8%. En poblaciones de bajo riesgo el valor predictivo positivo es bajo 8 a 10%, a pesar del alto grado de especificidad. Aunque esto es así, no se toman decisiones con una prueba de ELISA; siempre se debe confirmar el resultado.

La **Agglutinación** se basa en recubrir una fase portadora del antígeno viral (de 1, 2 o 3 generación). Puede presentarse un resultado negativo por el fenómeno prozona (inhibición de la aglutinación impidiendo la formación de red por exceso de anticuerpos, lo cual da un resultado falso negativo); cuando esto sucede se diluye la prueba y se repite.

▪ *Pruebas confirmatorias*

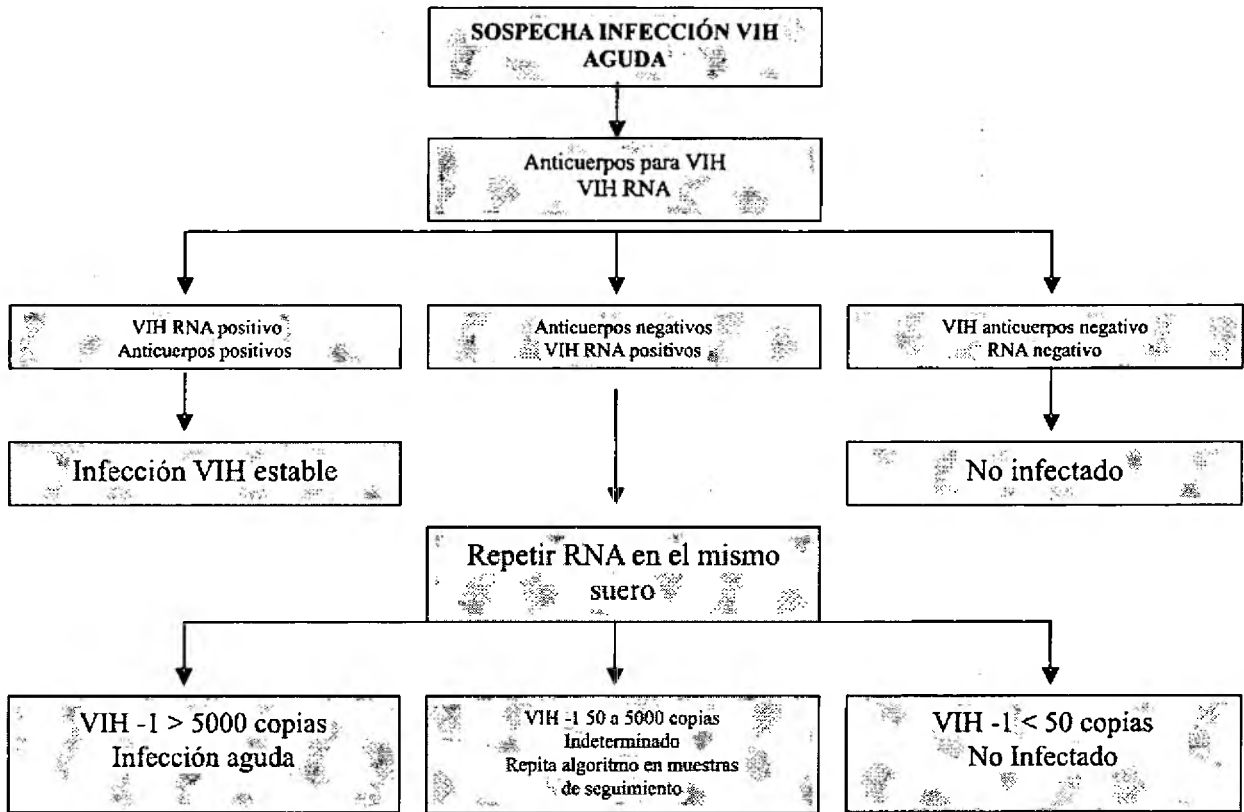
Las tradicionalmente aceptadas son Western-Blot, RIPA e Inmunofluorescencia.

Western Blot (WB): Permite la detección de anticuerpos individuales contra todas las proteínas del virus, separándolos por sus pesos moleculares. No es sensible en el período de ventana y puede dar falsos negativos en pacientes terminales. Se considera positivo cuando presenta, al menos, dos de tres bandas de mayor significado diagnóstico gp41, gp120/160, p24. Es negativo cuando no presenta ninguna banda específica del VIH, e indeterminado cuando muestra una o más bandas específicas pero no las requeridas para llenar la definición de positivo. Esta prueba tiene buena sensibilidad y es de las presuntivas con más especificidad. La frecuencia de falsos positivos cuando se combina el WB y la prueba presuntiva es menor de 1/100.000 y los falsos positivos son menores de 1/20.000.

El patrón indeterminado puede ocurrir hasta en el 20% de las muestras examinadas. Un patrón que persista indeterminado más de seis meses indica ausencia de infección, siempre y cuando el individuo no tenga comportamientos de riesgo.

Inmunofluorescencia: Detecta anticuerpos totales contra el VIH, es tan sensible y específica como el WB.

Radioinmunoprecipitación (RIPA): Se utiliza más en investigación. Es más sensible que el WB, por esto es una mejor alternativa en estadios iniciales y terminales de la infección.



Interpretación de resultados

Un resultado sólo es considerado positivo cuando el tamizaje (Elisa) y la prueba confirmatoria (Western Blot o RNA VIH) sean positivas.

Es raro un resultado falso positivo en una prueba Western Blot. Cuando éste es positivo, se confirma la presencia de anticuerpos contra el VIH específicos, y por tanto infección con VIH, además de la posibilidad de infectar a otro individuo.

Un resultado negativo significa que en el momento de la prueba no se detectaron anticuerpos contra VIH. El hecho de tener prueba negativa significa que puede estar en realidad negativo, o que la prueba fue tomada en el período de ventana de diagnóstico. Luego de seis meses de ventana diagnóstica, la probabilidad de tener VIH adquirido después de esa exposición de riesgo es poco probable.

El resultado equívoco requiere nueva prueba al poco tiempo, especialmente en los casos donde se sospecha infección aguda. En estos casos se utilizan pruebas cuantitativas de detección viral, las cuales pueden dar falsos positivos o ser reportadas con bajo número de copias (lo cual no es lo usual en infección aguda). En los casos en que estas pruebas den positivas con bajo número de copias se debe pedir detección de DNA proviral en leucocitos (disponible en muy pocos centros).

TRANSMISIÓN VERTICAL

El VIH ha podido identificarse en varias secreciones de la embarazada seropositiva, leucocitos tisulares de la placenta, en líquido amniótico, en tejidos embrionarios y fetales en periodos tempranos del embarazo.

La transmisión vertical VIH madre – hijo se estima que ocurre entre un 25% a 30% de las infecciones no tratadas, entre un 15% a 20% en países europeos (mujeres sin lactancia) y un 40% en mujeres lactantes africanas. Con las medidas instauradas en los países industrializados el riesgo de transmisión madre hijo ha disminuido considerablemente, siendo menor de 1%

La probabilidad de transmisión fetal es mayor en casos de recuentos CD4 bajos, si el embarazo se presenta durante el primer año de seroconversión materna, cuando la madre es asintomática o si ha tenido otros hijos seropositivos.

El riesgo de transmisión vertical aumenta más de diez veces cuando la madre presenta antigenemia positiva p24, o recuentos CD4 menores de 500 /mm.

En Estados Unidos, en el año 1992, la transmisión vertical tuvo un pico, el cual descendió en 1994, secundario a la presentación de los resultados parciales del *Pediatrics AIDS Clinical Trial Group 076*, primer trabajo que analizó el uso de terapia antiviral en mujeres gestantes con VIH. En este trabajo las mujeres gestantes con zidovudina tuvieron una transmisión vertical de VIH del 7.5%, comparado con el grupo placebo que tuvo un 22.6%.

La transmisión vertical ocurre durante el parto (50% a 70%) y anteparto en un 15% a 30%, particularmente en mujeres que hacen su seroconversión durante el embarazo; menos del 2% se transmite en el 1er trimestre. La lactancia es la fuente en el 15% de las infecciones perinatales, especialmente en casos de mujeres no tratadas; ésta se asocia con un incremento en dos veces de la transmisión del VIH durante el embarazo.

Se conocen varios factores asociados a la transmisión de VIH durante el embarazo:

- Carga viral materna elevada.
- Cuenta baja de CD4.
- Madre con SIDA.
- Parto vaginal.
- Ruptura de membranas > 4 horas.
- Recién Nacido pretérmino.
- Lactancia materna.

De estos factores se reconoce que la carga viral se asocia significativamente con la transmisión vertical. No hay evidencia de un umbral bajo de carga viral por debajo del cual no se dé transmisión vertical; sin embargo ésta es poco probable en casos de menos de 1.000 copias por mL o 500 copias por mL.

De los *factores obstétricos* a tener en cuenta principalmente se encuentran: parto vaginal, la ruptura de membranas (la duración de la ruptura más de cuatro horas incrementa el riesgo de transmisión en un 2% por cada hora de ruptura), la corioamnionitis y parto pretérmino. Los neonatos pretérmino tienen un incremento en el riesgo de adquirir la infección, quizás por inmadurez del sistema inmune, barreras mucosas incompetentes o una reducción en los niveles de anticuerpos maternos. No se conoce contraindicación al uso de esteroides en maduración pulmonar para mujeres seropositivas.

Al originarse la mayoría de infecciones durante el intraparto, la mayoría de los enfoques de manejo se dirigen hacia la detección durante la gestación del virus del VIH, tan temprano como sea posible, *mediante una tamización universal para la detección de mujeres seropositivas* y a la realización de una cesárea a la semana 38 de gestación. La tamización voluntaria universal está incluida dentro de los protocolos de atención de la OMS, Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia, el Ministerio de la Protección Social de Colombia, etc., como parte de los estudios de laboratorio rutinarios desde el inicio de los controles prenatales. En las mujeres de alto riesgo se debe repetir esta valoración durante el tercer trimestre de la gestación.

También está protocolizado en algunas instituciones los test rápidos de tamizaje para las mujeres en trabajo de parto que no tienen resultados de tamizaje previo de VIH. Estos test requieren confirmación mediante técnicas de Western Blot; sin embargo, mientras se confirma la infección en los casos en los cuales el resultado da positivo o dudoso, se debe iniciar la profilaxis intraparto de las mujeres que se encuentran en trabajo de parto, o la terapia antirretroviral si no lo está, y evitar la lactancia.

MANEJO ANTIRRETROVIRAL

Actualmente son varias las drogas disponibles que inhiben la actividad del VIH, actuando en puntos diferentes del ciclo de replicación viral, por lo que su uso combinado puede tener efecto aditivo o sinérgico. Los planes terapéuticos actuales logran retardar la evolución de la enfermedad y aumentar la sobrevida, pero no hay hasta el momento evidencia clínica de curación.

Con base en las observaciones clínicas, un grupo de expertos seleccionados por la Sociedad Internacional de SIDA ha marcado recomendaciones respecto a los planes terapéuticos a seguir. Estos están en permanente actualización y deben ser adaptados a cada realidad nacional e individualizados con relación a la situación y características de cada paciente.

Las investigaciones clínicas muestran que los mejores beneficios se logran con aquellos planes terapéuticos que conducen a un mayor y más sostenido descenso de la carga viral.

PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

Aunque no hay unanimidad de criterios entre los distintos investigadores que permita dar contestación a muchas interrogantes, se han acordado principios que resultan útiles para guiar un tratamiento racional:

- 1) Medir periódicamente la carga viral (CV) plasmática y los niveles de linfocitos CD4 para determinar el riesgo de progresión de la infección, así como el momento oportuno en que debe aconsejarse el inicio o la modificación de los regímenes terapéuticos.
- 2) Individualizar las decisiones terapéuticas a las características de cada paciente y a otros medicamentos que tenga que tomar por enfermedades.
- 3) Seleccionar drogas potentes y buscar combinaciones capaces de suprimir la carga viral por debajo de los niveles de detección en plasma (o en forma significativa si aquello no es posible), por el tiempo más prolongado que se pueda. Lo que se intenta es convertir al paciente en un «progresor lento».
- 4) La selección del plan terapéutico inicial debe hacerse pensando cuales serán los planes de cambio, de modo que cuando éste sea necesario realizarlo, no encontrarse desprovisto de nuevas opciones.
- 5) En enfermos ya tratados hay que considerar las drogas que fueron administradas previamente, para no indicar aquellas que tienen resistencia cruzada.
- 6) Para que el plan resulte eficaz cada droga debe ser tomada en la dosis óptima y en el horario indicado, no admitiéndose su discontinuidad. Por eso la decisión terapéutica debe resultar de un prolongado diálogo entre paciente y médico, quien tiene que dar una completa información acerca de beneficios y efectos adversos de las drogas. El tratamiento se indica después que el paciente hubo demostrado su convicción de realizarlo y comprometido su decisión de proseguirlo en forma regular por largo tiempo.
- 7) La mujer embarazada debiera recibir igual tratamiento que las otras personas infectadas por el VIH. Como algunas de las drogas pueden tener efectos tóxicos para el feto, la información a la embarazada debe ser lo suficientemente completa para que la decisión resulte de una responsabilidad compartida con su pareja y el equipo de salud.

REDUCCIÓN DE LA TRANSMISIÓN MADRE - HIJO DEL VIH

Existen varias estrategias tendientes a disminuir la transmisión vertical. Éstas son:

Prevencción primaria, especialmente en población adolescente.

Consejería preconcepcional.

Consejería y asesoría en planificación familiar a mujeres seropositivas.

Tratamiento antirretroviral a la mujer seropositiva durante la gestación, trabajo de parto y al neonato en período postnatal inmediato.

Parto por cesárea.

Sustitución de la lactancia materna.

MANEJO DE LA MUJER GESTANTE SEROPOSITIVA

Las muestras para seguimiento inmunológico de la gestante (recuento linfocítico) y de la infección (carga viral) se toman en el momento del diagnóstico y en la semana 32-36.

Se debe evaluar la historia de la madre sobre otras infecciones que puedan afectar al recién nacido como sífilis, hepatitis B o C, gonorrea, tuberculosis, herpes simple, toxoplasmosis, rubéola, etc.

Realizar pruebas de función hepática, hemograma y plaquetas para monitorizar posible toxicidad del tratamiento.

La gestante infectada con VIH debe recibir asesoría sobre métodos anticonceptivos y ofrecer la ligadura de trompas como una opción para realizar durante la cesárea.

Al recién nacido se le debe realizar un recuento de linfocitos y una carga viral a los seis meses.

Terapia antirretroviral en la gestante

El hecho de estar gestante no es una razón para diferir la terapia estándar. La utilización de drogas antirretrovirales en embarazo requiere algunas consideraciones como alterar las dosis como resultado de cambios fisiológicos de la gestación, efectos potenciales a corto y largo plazo en el feto, los cuales no son completamente conocidos en relación con los antivirales, y la efectividad de los medicamentos en reducir la transmisión vertical.

El inicio o continuación de la terapia durante la gestación debe ir acompañada de una amplia discusión sobre los riesgos beneficios a corto y largo plazo de la terapia, así como sobre la certidumbre y la incertidumbre que se tiene sobre algunos conceptos.

El embarazo puede afectar la cinética de los medicamentos, la biodisponibilidad, la distribución, la biotransformación, y existe la posibilidad de susceptibilidad potencial al medicamento. Los posibles efectos de la droga en el feto son la teratogenicidad, mutagenicidad y carcinogénesis, además de los efectos tóxicos por paso transplacentario de sustancias.

La información en relación con seguridad proviene de investigaciones en animales, experiencias de casos y ensayos clínicos. Los datos de la terapia antiviral son limitados, especialmente cuando son usados en combinación. La elección de los medicamentos debe realizarse de común acuerdo con la gestante y según disponibilidad de agentes en el medio. Ninguno de los medicamentos utilizados se encuentra en categoría A (sin riesgo), la mayoría corresponden a categorías B y C (no hay reportes o seguridad en humanos); sin embargo sí hay reportes que permiten establecer recomendaciones de terapia durante la gestación.

Se le ofrece a la madre terapia estándar antirretroviral y profilaxis intraparto, con el fin de evitar la transmisión vertical. Las combinaciones de terapia durante la gestación están basadas en lo que se piensa son terapias con conocidos beneficios. La combinación de terapia antirretroviral durante la gestación consiste en dos inhibidores de la transcriptasa inversa, análogos de nucleósidos y nucleótidos, y un inhibidor de la proteasa.

Hay estudios que reportan incremento en el parto pretérmino en mujeres expuestas a politerapia, incluidos o no inhibidores de la proteasa, comparada con no tratamiento. Sin embargo este efecto no ha sido consistentemente demostrado en los estudios observacionales ni en los meta-análisis realizados, así como tampoco se ha observado asociación con bajo peso al nacer, mortinatos, ni bajos puntajes apgar. La exposición a la monoterapia no ha sido asociada con el parto pretérmino.

Mujer seropositiva

Hasta que no se disponga de otra evidencia, la mujer seropositiva que se embaraza *debe continuar con la misma medicación que venía recibiendo*. En estas mujeres los cuidados preconcepción deben incluir: evaluación del estado de la carga viral, estado de infección materna, régimen terapéutico, educación sobre los riesgos de transmisión vertical, expectativa y anticoncepción hasta el momento oportuno de búsqueda del embarazo.

Durante la gestación se deben evitar agentes con potencial toxicidad para el feto como efavirenz (categoría D), debido a que en fetos de monos se encontró anencefalia y existe reporte de defectos de tubo neural; por esto se debe evitar en el primer trimestre de la gestación. Con este fármaco se debe garantizar una contracepción adecuada.

En la mayoría de protocolos americanos se solicita a la gestante seropositiva que ingresa a control prenatal o que es detectada durante la gestación los siguientes exámenes: leucograma completo, perfil de pruebas hepáticas, se realiza búsqueda activa de ETS (enfermedades de transmisión sexual) y solicitud de citología oncológica cervical.

Se administra terapia antirretroviral con los siguientes objetivos:

1. Prolongar la vida y la calidad de la misma en la mujer gestante.
2. Suprimir el VIH hasta los límites más bajos posibles, por el mayor tiempo posible.
3. Preservar o restaurar la función inmune.

Una vez la mujer es determinada como positiva se debe pedir carga viral VIH y cuantificación de CD4.

Existen múltiples protocolos sobre manejo antirretrovirales durante la gestación en <http://AIDSinfo.nih.gov>. Aquí existe una amplia guía de recomendaciones que se deben tener en cuenta durante la gestación.

Para efectos prácticos, en este documento se presenta el protocolo de manejo del Proyecto madre - hijo, como recomendación vigente del Ministerio de la Protección Social en Colombia.

En el manual de procedimientos del "Proyecto reducción de la transmisión madre - hijo del VIH" auspiciado por la Unión Europea, Ministerio de la Protección Social de Colombia y ONUSIDA, se encuentran los procedimientos para la captación de portadora, las técnicas de detección del virus utilizadas en Colombia, el reporte de los resultados, y además lo relacionado con la normatividad existente en Colombia. (Se remite al lector al manual de procedimientos para la lectura y capacitación, con relación a aspectos pre-prueba, consejería postprueba, resultados de la prueba, etc.).

RECOMENDACIONES DE MANEJO PROYECTO MADRE - HIJO

1. Toda profilaxis en la mujer gestante debe contener Zidovudina.
2. No se administra medicamento en menores de 14 semanas de gestación.
3. De acuerdo con la carga viral, se administra medicamento luego de las 14 semanas de gestación así:

Carga viral menor de 10.000 copias:

- Zidovudina 300 mg + Lamivudina 150 mg ; una cada 12 horas.
- Nevirapina 200 mg tableta; una cada 12 horas.

Carga viral mayor de 10.000 copias:

- Zidovudina 300 mg + Lamivudina 150 mg ; una cada 12 horas.
- Nelfinavir 250 mg tableta; dos tomas: 5 tabletas en la mañana y 4 tabletas en la tarde.
- En la gestante captada después de la semana 32 se administra Nelfinavir.

Cuando la carga es menor de 1.000 copias /mm³ se administra Zidovudina 300 mg + Lamivudina 150 mg tableta; una cada 12 horas.

Los posibles efectos colaterales de esta terapia son:

Antirretroviral	Efectos Adversos
Zidovudina	Anemia, neutropenia, náusea, cefalea, insomnio, mialgias, astenia.
Lamivudina	Dolor abdominal, náusea, diarrea, exantema, pancreatitis.
Nevirapina	Exantema (inclusive Stevens -Johnson), fiebre, náusea, cefalea, Hepatitis.
Nelfinavir	Diarrea, náusea, dolor abdominal, astenia, exantema, lipodistrofia.

No se recomienda prescribir a la gestante combinaciones con Dianosina y Estavudina; tampoco se recomienda el uso de Efavirenz, Hidroxiúrea, Indinavir o Amprenavir.

Profilaxis intra cesárea

La gestante debe ser programada para cesárea a la semana 38 de gestación. La profilaxis intra cesárea es goteo de zidovudina tres horas antes de la incisión 2 mg /Kg /hora en la primera hora y 1 mg/Kg/hora las dos horas siguientes, hasta el pinzamiento del cordón.

Detección después de la semana 32:

- Nevirapina 200 mg una tableta V.O al inicio del trabajo de parto + Zidovudina I.V. a la dosis anterior.
- Si no hay Zidovudina IV debe administrarse Nevirapina 200 mg V.O. dosis única al inicio del trabajo de parto.

En casos de no poderse realizar la cesárea debe aplicarse antirretroviral intravenosa durante el trabajo de parto.

En el trabajo de parto se debe evitar su prolongación, la amniotomía, el uso de fórceps, espátulas y la episiotomía. Se debe pinzar precozmente el cordón.

PROFILAXIS DEL RECIÉN NACIDO

- Evitar contacto del recién nacido con la sangre materna.
- Lavar con agua y jabón inmediatamente después del nacimiento.
- Succión de la vía aérea evitando traumatismos.

Iniciar profilaxis antirretroviral a partir de las dos horas de nacido y antes de las 48 horas con Zidovudina 2 mg /Kg V.O. cada 6 horas, o con Lamivudina 4 mg/Kg/día V.O.

En casos de no tolerancia de vía oral se administrará Zidovudina, ampollas 1.5 mg cada 12 horas por 42 días, o hasta que tolere vía oral.

Es importante aclarar que si el tratamiento del Recién Nacido no es iniciado antes de 48 horas, éste ya no tiene utilidad.

Uno de los problemas que se presentan es el diagnóstico neonatal, pues hasta los 12 a 15 meses pueden detectarse anticuerpos contra el VIH. Estos anticuerpos son Ig G y pasan libremente la placenta desde la semana 30. Todos los niños hijos de madres VIH tienen anticuerpos contra VIH. Con el tiempo esta reactividad disminuirá hasta que desaparezcan los anticuerpos maternos.

Anteriormente, para realizar el diagnóstico de VIH en el neonato se debía hacer seguimiento hasta los 15 meses. Si persistían los títulos más allá de esta fecha se consideraba que el niño estaba infectado.

Actualmente, con las pruebas de detección del virus se diagnostica y se detecta más rápidamente la infección vertical de VIH. Para excluir la infección en el neonato se debe realizar una prueba serológica entre 1 a 4 meses, y una segunda prueba luego del cuarto mes.

En los casos de infección intrauterina (excepcional) las pruebas de detección dan positivas desde el inicio, mientras que en casos de transmisión intraparto hay negatividad de las pruebas inicialmente.

Un niño se considerará infectado si tiene dos cargas virales mayores de 50 copias, tomadas con un intervalo de cuatro meses entre ellas.

CONSIDERACIONES FINALES

MUJER INFECTADA POR VIH QUE NO HA RECIBIDO TERAPIA ANTIRRETROVIRAL PREVIA

Debe ser manejada en forma estándar con relación al manejo clínico, evaluación virológica igual a la que se lleva a cabo en una persona no embarazada. El régimen quimioprofilaxis iniciado después de la semana 12, independiente del número de copias, disminuye el riesgo de transmisión perinatal.

La combinación de Zidovudina más drogas adicionales retrovirales para el tratamiento VIH 1 en quienes las condiciones clínicas o el estado inmunológico requiere, en las mujeres que tienen más de 1000 copias, puede ser considerado en las que tienen menos de 1000 copias/ml.

MUJER INFECTADA POR VIH QUE ESTÁ RECIBIENDO TERAPIA ANTIRRETROVIRAL EN EL PRESENTE EMBARAZO

Debe continuar recibiendo la terapia. La Zidovudina debe formar parte del régimen de tratamiento antiviral después del primer trimestre. En el primer trimestre se debe sopesar riesgos sobre beneficios de suspender o continuar la terapia. Si la terapia es parada durante el primer trimestre, todos los medicamentos deben ser parados y reintroducidos simultáneamente para evitar el desarrollo de resistencia a drogas. Independiente del régimen retroviral se recomienda intraparto con la Zidovudina.

MUJER INFECTADA POR VIH QUE NO HA RECIBIDO TERAPIA ANTIRRETROVIRAL PREVIA QUE SE ENCUENTRA EN TRABAJO DE PARTO

Existen varios esquemas de Zidovudina intravenosa, seguido de Zidovudina por seis semanas al neonato. También puede utilizarse la Zidovudina oral o Nevirapina durante el trabajo de parto, seguido por el medicamento oral para el neonato hasta las 48 horas. En el post parto se debe dar la apropiada consejería a la materna, con el fin de determinar el manejo y el estado de la enfermedad.

NEONATOS NACIDOS DE MADRES QUE NO HAN RECIBIDO TERAPIA ANTIRRETROVIRAL DURANTE EL EMBARAZO O INTRAPARTO

La Zidovudina debe ser iniciada tan pronto como sea posible después del parto, preferiblemente entre 6 a 12 horas de nacido. Otras combinaciones de regímenes no han sido probadas en ensayos clínicos. Las mujeres deben ser evaluadas en el postparto para una apropiada valoración. El neonato debe ser evaluado rápidamente para definir el estado VIH.

BIBLIOGRAFÍA

1. Velásquez Gloria, Gómez Ruben Darío. Fundamentos de Medicina. SIDA. Enfoque integral. CIB, 1996.
2. Management VIH in pregnancy . Royal Collage of Obstetrics and Gynecologist. Guideline Nro. 39, 2004.
3. Public Health Service Task Force. Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant VIH 1 infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal VIH 1 transmission in the United States. July 6 2006.
4. Davies Jill. Management of VIH in Pregnancy: Part I y II Postgraduate Obstetrics & Gynecology. January 2006.
5. [Reves T Gustavo. VIH Medicine 2005.reyesteran@iner.gob.mx](mailto:reyesteran@iner.gob.mx)
6. Manual de procedimientos. Proyecto nacional de reducción de la transmisión madre - hijo de VIH ONU SIDA. Ministerio de la Protección Social, Instituto Nacional de Salud FEREDSALUD UNICEF, Bogota 2004.

TEMA 2

EVALUACIÓN CONSULTADA SIDA Y EMBARAZO

1. **Una de las siguientes afirmaciones es cierta en relación con la infección por el virus VIH:**
 - a. Tiene la capacidad de producir una mejoría inicial del sistema inmune
 - b. Presenta severas complicaciones infecciosas y neoplásicas
 - c. Gracias al conocimiento cada vez mayor sobre el virus el número de nuevos casos está disminuyendo
 - d. Los cálculos epidemiológicos indican que actualmente hay más mujeres infectadas que hombres
 - e. En Colombia se reporta el menor índice de contagio de Latinoamérica

2. **En cuanto a la forma de transmisión del virus, una de las siguientes alternativas es la más común:**
 - a. Relaciones sexuales sin protección con un individuo seropositivo
 - b. Utilización de un equipo parenteral no esterilizado contaminado con VIH
 - c. Transmisión vertical (madre-feto)
 - d. Infección ocupacional
 - e. No hay mayor diferencia entre los diferentes tipos de transmisión

3. **Una de las siguientes afirmaciones es cierta en relación con la transmisión vertical del virus**
 - a. Todos los hijos de madres infectadas con VIH nacen con la infección
 - b. Un recuento bajo de CD4 en la madre aumenta el riesgo de transmisión vertical al feto
 - c. En la mayoría de los casos la transmisión ocurre durante el primer trimestre del embarazo
 - d. No se indica la administración de zidovudina durante el embarazo
 - e. Si la seroconversión de la madre ocurrió durante el embarazo, el riesgo es menor

4. **Cuál de las siguientes es una estrategia efectiva para disminuir el riesgo de transmisión vertical del VIH:**
 - a. Parto por cesárea
 - b. Evitar el tratamiento antirretroviral durante el último trimestre de la gestación
 - c. Alimentación del recién nacido con leche materna exclusivamente
 - d. Buscar mantener el recuento de CD4 lo más bajo posible
 - e. Todas las anteriores

5. **Cuál de los siguientes medicamentos debe evitarse durante la gestación por su teratogenicidad comprobada:**
 - a. Nelfinavir
 - b. Lavivudina
 - c. Efavirenz
 - d. Zidovudina
 - e. Nevirapina

RIESGO CARDIOVASCULAR GLOBAL: CÓMO ENFOCAR LOS FACTORES DE RIESGO PARA UNA MEJOR ESTRATEGIA EN EL MANEJO DEL PACIENTE

Dr. GABRIEL ROBLEDO KAISER
Cardiólogo
Clínica del Country
Presidente Fundación PRECARDIA

El riesgo cardiovascular global se define como la probabilidad de presentar un evento en un determinado período; se considera como el mejor método de abordaje de la enfermedad arteriosclerótica.

Desde el punto de vista epidemiológico un *factor de riesgo* es una condición o característica de un individuo o población que está presente en forma temprana en la vida y se asocia con un riesgo aumentado de desarrollar una enfermedad futura. Puede ser un comportamiento o hábito (fumar, sedentarismo), un rasgo hereditario (historia familiar), una variable paraclínica (nivel sérico elevado de colesterol).

Para ser considerado causal, el marcador en cuestión debe preceder el comienzo de la enfermedad y tener plausibilidad biológica. La mayoría de los factores de riesgo utilizados en la práctica clínica diaria han demostrado tener una relación consistente y sostenida en estudios prospectivos en grandes grupos poblacionales.

Debido a que las enfermedades cardiovasculares representan la principal causa de muerte en el planeta, el desarrollo de medidas preventivas sería una conducta racional que salvaría vidas, disminuiría la morbilidad asociada (con la consecuente mejoría en la calidad de vida), y ahorraría recursos económicos.

La prevención primaria (y secundaria) efectiva requiere de la evaluación de riesgo para categorizar pacientes y poder seleccionar intervenciones apropiadas.

Los factores de riesgo mayores e independientes para enfermedad coronaria arteriosclerótica son: tabaquismo, hipertensión arterial sistémica, elevación del colesterol total y colesterol de baja densidad (C-LDL), colesterol de alta densidad (C-HDL) bajo, *diabetes mellitus*, edad avanzada. La relación entre estos factores y la enfermedad arteriosclerótica ha sido derivada de estudios como el Framingham Heart Study.

El método de cálculo, a través de las llamadas tablas de riesgo cardiovascular (método cuantitativo), ha sido muy divulgado a raíz del estudio de Framingham, base de casi todas ellas.

Las Sociedades Científicas, en sus recomendaciones para la prevención de la enfermedad coronaria, utilizan estas tablas para identificar a los pacientes de alto riesgo, prioritarios a la hora de intervenir con fármacos sobre los distintos factores de riesgo.

La enfermedad cardiovascular es la primera causa de muerte en el mundo occidental; en Colombia, el 28% de las defunciones es por enfermedades cardiovasculares.

Hoy en día se hace necesario la estimación del riesgo cardiovascular global para clasificar a las personas en los distintos grupos de riesgo, con base en la idea de poder priorizar las intervenciones no farmacológicas y con fármacos sobre los factores de riesgo; la recomendación actual en cuanto a intervenciones se refiere, en orden de mayor a menor, es:

—Pacientes con enfermedad coronaria establecida u otras enfermedades ateroscleróticas.

—Personas sanas con riesgo alto de desarrollar enfermedad coronaria u otra enfermedad aterosclerótica, ya que presentan una combinación de factores de riesgo o un solo factor de riesgo en forma grave.

—Familiares de primer grado de pacientes con enfermedad coronaria de aparición precoz, u otra enfermedad aterosclerótica, y de personas sanas con riesgo cardiovascular muy alto.

—Otras personas a las que se accede en la práctica clínica habitual.

El riesgo coronario y/o cardiovascular (RCV) es la probabilidad de presentar una enfermedad coronaria o cardiovascular en un período de tiempo determinado, generalmente de 5 ó 10 años; en general, se habla de riesgo coronario o cardiovascular indistintamente, ya que ambas medidas se correlacionan bien, aunque algunos autores consideran que multiplicando el riesgo coronario por 4/3 obtenemos una mejor estimación del riesgo cardiovascular.

Existen dos métodos de cálculo de RCV: cualitativos y cuantitativos; los cualitativos se basan en la suma de factores de riesgo y clasifican al individuo en riesgo leve, moderado y alto riesgo. Los cuantitativos nos dan un número que es la probabilidad de presentar un evento cardiovascular en un determinado tiempo; la forma de cálculo es a través de programas informáticos, basados en ecuaciones de predicción de riesgo, o las llamadas *tablas de riesgo cardiovascular*.

La estimación del riesgo cardiovascular global por este método tiene tres objetivos clínicos fundamentales:

- 1 —Identificar pacientes de alto riesgo que precisan atención e intervención inmediata.
- 2 —Motivar a los pacientes para que sigan el tratamiento, y así reducir el riesgo.
- 3 —Modificar la intensidad de la reducción de riesgo con base al riesgo global estimado.

El objetivo fundamental es clasificar a los pacientes e intervenir con medidas no farmacológicas en todos los casos y utilizar fármacos en individuos de alto riesgo, teniendo en cuenta las distintas sociedades y organismos.

Por otra parte, las sociedades Europeas utilizan tablas cualitativas de medición de riesgos, basadas en las anteriores (*tabla* página 41).

La prevalencia de los distintos factores de riesgo cardiovascular se centra en: hipertensión arterial, hipercolesterolemia, tabaquismo, diabetes mellitus y obesidad. La prevención cardiovascular se cuenta entre las actuaciones médicas más rentables. Sin embargo, existe la impresión de que los fármacos protectores vasculares disponibles no se aprovechan en toda su potencia; por otro lado, los objetivos de control de los diversos parámetros biológicos de riesgo señalados por los consensos científicos se alcanzan en una escasa proporción de pacientes en diversas series.

Hipertensión Arterial

El porcentaje de pacientes hipertensos controlados con tratamiento oscila entre el 13% y el 36%, lo que significa que aproximadamente en 70% de ellos no se alcanza la presión arterial objetivo, según las recomendaciones. El porcentaje de diabéticos tratados con mal control glucémico llega hasta alrededor de 40%.

El control de la hipertensión arterial (HTA) constituye uno de los pilares de la prevención de las enfermedades cardiovasculares; sin embargo, su situación dista de lo que podríamos considerar adecuado, tanto en el ámbito de la prevención primaria como secundaria, como se demuestra en los resultados del estudio CARDIOTENS, de donde se extrae que menos del 20% de los hipertensos con enfermedad cardiaca asociada cumple los objetivos de control de los valores de presión arterial.

Recientemente se ha propuesto una presión arterial domiciliar de 125/80 mmHg, que se corresponde con una presión arterial en la consulta de 130/85 mmHg (límite superior de la normalidad) y de 115/75 mmHg, correspondiente a 120/80 mmHg en la consulta (valor de presión arterial óptima). La diferencia entre las metas fijadas para la casa y la consulta se debe a que la presión arterial varía unas 114.000 veces en el día, y dentro de esa variabilidad la presión arterial está generalmente más baja cuando el paciente no se encuentra expuesto a estrés, lo que ocurre frecuentemente en el domicilio.

En la última Conferencia Internacional de Consenso sobre MAPA (Monitoreo Ambulatorio de presión arterial [PA]) se propone un valor inferior al normal para el período diurno (< 130/80 mmHg). Diversos estudios han puesto de manifiesto el beneficio, en términos de reducción de la morbimortalidad cardiovascular y renal, del tratamiento de la HTA, aunque en los últimos años disponemos de nuevas evidencias que nos obligan a modificar la estrategia terapéutica en algunos casos.

Un meta-análisis de 17 estudios de tratamiento antihipertensivo, que incluyó a un total de 47.653 hipertensos, ilustra el beneficio que se puede obtener con la reducción de los valores de presión arterial. Se comprobó que una reducción media de la presión arterial sistólica (PAS) de 10-12 mmHg y de la presión arterial diastólica (PAD) de 5-6 mmHg, en comparación con grupos control, se acompañó de una reducción del 38% en accidentes cerebrovasculares, del 16% en infarto de miocardio y del 21% de la mortalidad cardiovascular. Mientras que la reducción en el riesgo de ictus se observó tras pocos años de tratamiento, para la reducción del riesgo de coronariopatía es necesario un tratamiento más prolongado. Merece destacarse que el beneficio fue independiente del valor inicial de presión arterial, así como del tipo de fármaco empleado. Además, el beneficio real

del tratamiento podría haberse subestimado por el corto período de seguimiento que en ninguno de los estudios superó los cinco años.

Otro meta-análisis muy reciente de 61 estudios observacionales prospectivos, que incluyó a un millón de sujetos sin enfermedad cardiovascular previa basal, ha confirmado que en los sujetos de más de 40 años los valores de presión arterial, tanto sistólica como diastólica, están directamente relacionados con la mortalidad vascular y total, sin evidencias de que exista un límite inferior, al menos hasta valores de 115/75 mmHg. Esto indica que las elevaciones de la presión arterial, incluso aunque estén dentro del rango de la normalidad, pueden aumentar el riesgo de muerte cardiovascular en pacientes de edad media y avanzada, sin que existan evidencias de un umbral de seguridad, al menos hasta valores muy bajos de presión arterial.

Qué exámenes complementarios realizar

En la medida de lo posible, a todo hipertenso se le debería realizar una determinación de microalbuminuria, obligada en hipertensos con diabetes mellitus.

El electrocardiograma (ECG) debe incluirse en la estrategia de evaluación clínica del hipertenso, ya que ofrece una importante información tanto en el seguimiento clínico como en la estratificación del riesgo: presencia de criterios de hipertrofia ventricular izquierda, trastornos del ritmo (fibrilación auricular) y de la conducción (bloqueo aurículoventricular, bloqueo de rama izquierda) y signos sugestivos de cardiopatía isquémica (alteraciones del segmento ST-T). Los hipertensos que durante el seguimiento experimentan una reducción del voltaje del QRS, o en los que desaparecen o no se presentan los signos basales de HVI, tienen un mejor pronóstico.

Comorbilidades que hay que tener en cuenta en el paciente hipertenso

Pacientes con enfermedad cerebrovascular

Los resultados de los estudios HOPE y PROGRESS sugieren que los IECA deberían incluirse en la estrategia terapéutica de pacientes que han presentado un ictus. Los resultados del estudio PROGRESS indican que la combinación de un IECA (perindopril) y un diurético (indapamida) reducen el riesgo de complicaciones cardiovasculares en pacientes con ictus. Este beneficio parece muy dependiente del efecto antihipertensivo de la combinación.

Pacientes con enfermedad coronaria

Según los resultados del estudio HOPE, los hipertensos con cardiopatía isquémica tratados con bloqueadores beta que continúan con valores elevados de presión arterial deberían recibir un IECA; este tipo de compuestos probablemente beneficie al conjunto de pacientes con enfermedad coronaria. Por lo tanto, salvo contraindicaciones, *un bloqueador beta y un IECA deberían constituir la base del tratamiento antihipertensivo de pacientes con cardiopatía isquémica* (en especial postinfarto de miocardio). No obstante, datos publicados muy recientemente extraídos de la base de datos del estudio GISSI-3 respecto al uso de lisinopril en el infarto agudo de miocardio (IAM) sugieren que los IECA deben utilizarse con precaución en la fase aguda del infarto en sujetos con historia de HTA, pero con una presión arterial diastólica (PAD) baja durante la presentación del IAM.

Pacientes con hipertrofia ventricular izquierda

El estudio Framingham mostró un aumento de riesgo cuando existe hipertrofia ventricular izquierda en el ECG (30). – Esta hipertrofia constituye un factor de riesgo para:

- Arritmias.
- Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo.
- Aumento de tamaño de un eventual infarto de miocardio.
- Muerte súbita.

La posible mayor capacidad de los IECA para regresar la hipertrofia ventricular izquierda en la HTA se basa en resultados de diversos meta análisis, aunque estudios comparativos recientes indican que los antagonistas del calcio dihidropiridínicos, e incluso los diuréticos, logran una regresión de la hipertrofia de igual magnitud que los IECA. Los resultados del estudio LIFE (Losartan For Endpoint reduction) indican que en hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda una estrategia terapéutica basada en losartán se acompaña de una mayor protección cardiovascular que en el grupo de pacientes con un tratamiento basado en el atenolol, sin diferencias en el control de los valores de presión arterial.

La reducción del riesgo de ictus fue el principal determinante del beneficio en el objetivo primario; y en los subgrupos de pacientes diabéticos y con hipertensión sistólica se observó un especial beneficio del tratamiento con el ARA II

Pacientes con insuficiencia cardiaca

Los resultados del estudio Val-HeFT sugieren que los pacientes tratados con IECA, en los que no es posible asociar un bloqueador beta, deberían recibir un ARA II. Por otro lado, los resultados del estudio RALES indican que los pacientes con insuficiencia cardiaca grave tratados con IECA deben recibir una dosis baja de espironolactona (25-50 mg/día).

En los pacientes en los que el tratamiento con IECA y bloqueador beta no logran un adecuado control de los valores de presión arterial (< 130/85 mmHg) podría asociarse amlodipino o felodipino, ya que han demostrado un efecto neutro sobre la mortalidad.

Los hipertensos con insuficiencia cardíaca y función sistólica conservada representan una importante proporción de pacientes con insuficiencia cardíaca. Aunque hasta la actualidad no disponemos de estudios pronósticos que nos indiquen cómo tratarlos, optimizar el tratamiento diurético evitando la sobrediuresis, llevar a cabo un adecuado control de los valores de presión arterial (< 130/85 mmHg), mantener el ritmo sinusal, «bradicardizar» al paciente con bloqueadores beta o calcioantagonistas «bradicardizantes» (verapamilo o diltiazem) y lograr la regresión de la hipertrofia-fibrosis miocárdica con IECA o ARA II constituyen las bases de su tratamiento.

Pacientes con fibrilación auricular

La fibrilación auricular representa una cardiopatía con un continuo incremento en su incidencia y prevalencia muy ligada a la HTA. Datos del estudio CARDIOTENS indican que cerca del 70% de los pacientes con fibrilación auricular presentan historia de HTA.

Intentar restaurar el ritmo sinusal y controlar la respuesta ventricular en los pacientes con fibrilación auricular crónica son los principales elementos del tratamiento de estos pacientes. Bloqueadores beta o antagonistas del calcio «bradicardizantes» constituyen la mejor opción para limitar la respuesta ventricular en pacientes con taquicardia. La asociación de dosis bajas de diuréticos, IECA o de ARA II son buenas alternativas de asociación para el control de los valores de presión arterial.

Son interesantes los resultados de un estudio reciente con ARA II (irbesartán), en el que se demuestra que este fármaco es útil para preservar el ritmo sinusal en pacientes con fibrilación auricular que se habían sometido a cardioversión.

De acuerdo entonces con las comorbilidades presentes en un paciente hipertenso, se orienta el mejor tratamiento (figura).

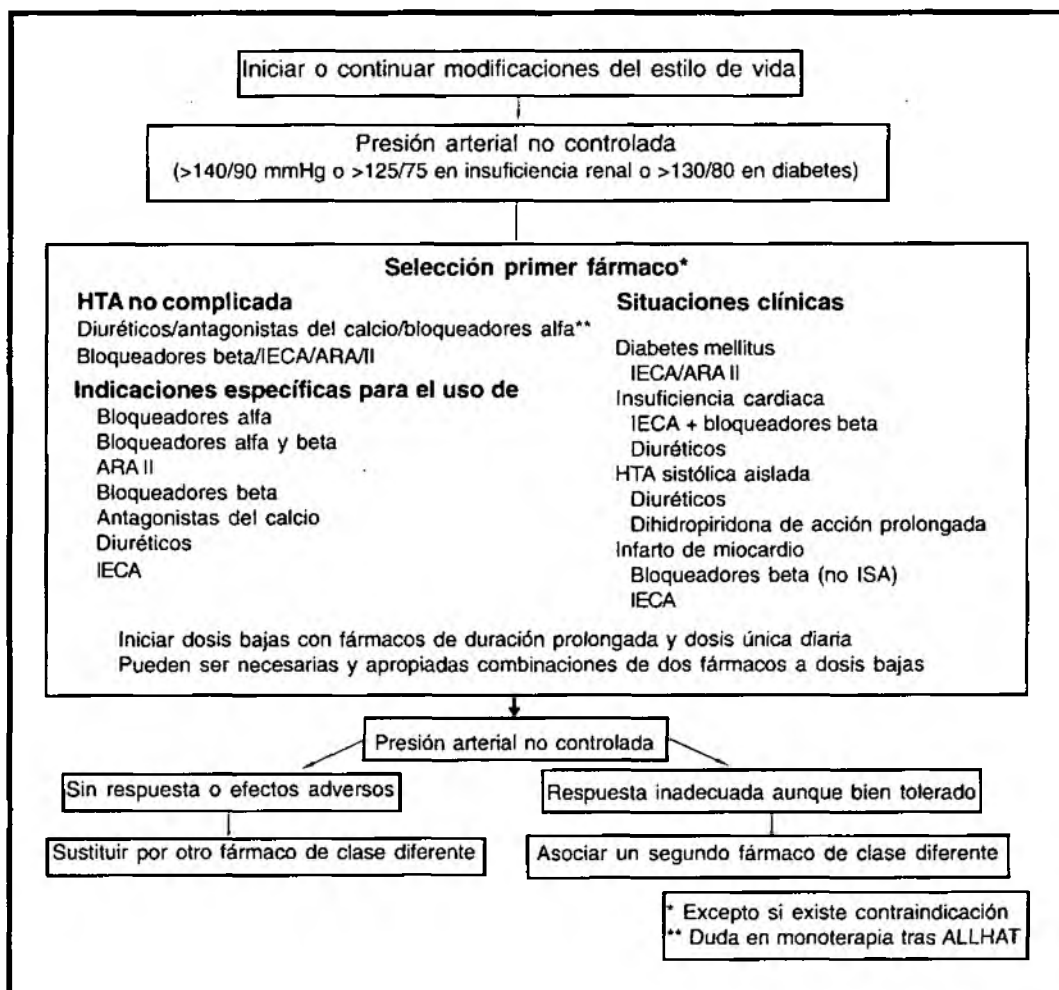


Figura: Esquema del tratamiento de la hipertensión arterial, basado en las directrices del VI Informe del JNCHTA: hipertensión arterial; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; ARA II: bloqueadores de los receptores de la angiotensina; ISA: actividad simpaticomimética intrínseca.

Importancia de la diabetes mellitus

La diabetes mellitus está alcanzando proporciones de auténtica epidemia, probablemente favorecida por la obesidad y el sedentarismo. La prevalencia de diabetes en el momento actual se asemeja a la de la obesidad, y aumenta en relación con la edad, llegando a unas cifras cercanas del 30% en los pacientes > 65 años.

Esto puede ser debido, en parte, a la aplicación de los nuevos criterios diagnósticos de diabetes, pero probablemente también refleje una tendencia debida al envejecimiento, la pérdida de hábitos saludables y el aumento de la obesidad en la población.

Los diabéticos son una población considerada de alto riesgo cardiovascular y, además, presentan con frecuencia otros factores de riesgo asociados. La HTA es una comorbilidad frecuentemente asociada con la diabetes, y así, entre los hipertensos de cualquier edad, la prevalencia de diabetes encontrada es del 21,6%.

El Síndrome Metabólico

En 1923 Kylin denominó síndrome X a un síndrome caracterizado por la asociación de hipertensión arterial, obesidad, hiperglucemia y gota. Por otra parte, también hay evidencias epidemiológicas de que los factores de riesgo cardiovasculares suelen presentarse asociados. Estudios como el de Framingham o el MRFIT ya demostraban que la prevalencia de la hiperlipidemia y de la hiperglucemia era mayor en la población hipertensa.

Hoy se acepta que el denominador común es la resistencia a la insulina en la inmensa mayoría de los casos, por lo que el grupo europeo EGIR propuso, en 1999, la denominación de síndrome de resistencia a la insulina¹⁴. De hecho, hoy se tiende a utilizar ambos términos (síndrome metabólico [SM] y síndrome de resistencia a la insulina) como sinónimos, si bien en un sentido estricto no debiera ser así, ya que no todos los pacientes que cumplen criterios diagnósticos del SM tienen resistencia a la insulina. Por otro lado, algunos pacientes con resistencia a la insulina demostrada o DM tipo 2 no cumplen otros criterios del SM.

El SM se caracteriza, por tanto, por la convergencia de varios factores de riesgo cardiovasculares en un solo sujeto, con un marcado carácter de alteración metabólica subyacente:

- Obesidad abdominal.
- Perfil lipídico aterogénico: disminución del cHDL, aumento de los triglicéridos, las VLDL y el cLDL (LDL pequeñas).
- Hipertensión arterial.
- Resistencia a la insulina o intolerancia a la glucosa/DM.
- Estado protrombótico: aumento del fibrinógeno y del inhibidor del activador del plasminógeno, disminución del activador del plasminógeno tisular y aumento del factor VII.
- Estado proinflamatorio: aumento de la proteína C reactiva ultrasensible, y de las proteínas de adhesión y las citoquinas (factor necrosis tumoral [TNF- α] e interleuquina 6 [IL-6]).
- Hiperuricemia.

Como los factores que lo integran se presentan con poca frecuencia separados entre sí, ha resultado difícil cada uno de ellos para el riesgo global. Sin embargo, quedan pocas dudas respecto de que la presencia de este síndrome, en su conjunto, es perjudicial para cualquier nivel de cLDL. Ese riesgo añadido es debido, en parte, a factores no clásicos cuya influencia no está tipificada, así como a mecanismos aún desconocidos.

La prevención de SM debe basarse esencialmente en la adopción de medidas generales destinadas a controlar el peso por medio de la dieta adecuada, con una composición equilibrada de hidratos de carbono complejos, proteínas, grasas, fibra y micronutrientes. La dieta mediterránea, rica en verduras y frutas, hidratos de carbono complejos, pescados, aceite de oliva y antioxidantes muestra unas características apropiadas para la prevención del SM. Se debe recomendar una actividad física, acorde con la edad, el sexo y demás características de cada caso. Todas estas medidas deben establecerse desde la infancia y la adolescencia, dado el incremento importante de la prevalencia de la obesidad infantil y juvenil.

El tratamiento del SM se basa también en las medidas generales de dieta y actividad física. No obstante, más de la mitad de los pacientes con SM necesita, además, tratamiento farmacológico, ya que la reducción ponderal y el aumento de la actividad física no consiguen el control conveniente de los factores de riesgo cardiovascular.

En el tratamiento antihipertensivo, tanto los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, como los antagonistas de los receptores de la angiotensina II mejoran la resistencia a la insulina y previenen el deterioro vascular y renal. El tratamiento antidiabético con metformina, glitazonas y acarbosa, cuando estén indicados, induce mejoría, tanto del perfil glucémico como de la resistencia a la insulina.

Son vías prometedoras abiertas a la investigación en el tratamiento del SM, tanto los receptores activados de los proliferadores de los peroxisomas, como los inhibidores de los receptores endocannabinoides.

Cómo evaluar el riesgo

El alto riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) que conlleva el SM y la posibilidad de adoptar medidas preventivas en estos sujetos hacen conveniente la detección del riesgo de SM en la comunidad, así como el desarrollo de programas para evitar la aparición de los factores que lo forman, y así disminuir la prevalencia y la mortalidad por ECV ligadas a él. A su vez, la estimación del riesgo coronario en pacientes con SM puede realizarse con las tablas de puntuación (*score*) procedentes del estudio de Framingham y basadas en la edad, el sexo, el cLDL, el cHDL, la presión arterial, el tabaquismo y los antecedentes de diabetes.

Hipertensión arterial

Las distintas guías y paneles de expertos han reducido los límites a partir de los que se considera la presión arterial (PA) como factor de riesgo cardiovascular, así: en el JNC-VII se introduce el concepto de prehipertensión con valores de 120-139/80-89 mmHg como factor de riesgo; la ATP-III marca como cifras de riesgo que deben ser tratadas las cifras tensionales = 130/85 mmHg en el contexto de un SM. Las medidas no farmacológicas deben preceder y acompañar siempre a las farmacológicas en el tratamiento de la HTA. No hay un antihipertensivo claramente indicado en los pacientes hipertensos con SM, ya que la reducción del riesgo se asocia, sobre todo con la disminución de la presión arterial. Se deben resaltar dos conceptos:

1. Lo más importante es el control de la presión arterial, procurando el mayor descenso posible.
2. Según diferentes estudios, como el HOT, en el 60% -70% de los casos será necesario utilizar 2 ó 3 fármacos para lograr latensión arterial óptima, por lo que la elección de un fármaco «más adecuado» sería menos importante.

El mejor antihipertensivo es aquel que se adecue a cada individuo con base en:

1. Reducción de las cifras tensionales en forma gradual y con una cobertura de 24 horas.
2. Modificación de la hemodinamia alterada.
3. Disminución del riesgo cardiovascular global.
4. Que no altere el perfil metabólico ni hemorreológico.
5. Que no empeore enfermedades asociadas.
6. Que sea bien tolerada por el paciente.

Los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) han demostrado una respuesta favorable en el control de la resistencia a la insulina, por lo que estos grupos farmacológicos serían la primera indicación en pacientes hipertensos y diabéticos con SM. El telmisartán, junto con la acción antagonista del sistema renina-angiotensina, posee además un efecto agonista, aunque parcial, sobre los receptores activados de los proliferadores de los peroxisomas (PPAR) gamma que, al igual que ocurre con las glitazonas, induce a una disminución de la resistencia de la insulina con la subsiguiente mejoría del metabolismo de los hidratos de carbono y de los parámetros lipídicos.

Los anticálcicos se dividen en tres grandes categorías:

- Las dihidropiridinas: nifedipina, amlodipina, felodipina.
- Las benzotiazepinas: diltiazem.
- Las fenilalquilaminas: verapamil.

Algunas de las acciones de los distintos bloqueantes cálcicos son compartidas por todos los grupos (ej. efecto hipotensor por vasodilatación periférica). Sin embargo, los grupos tienen acción predominante sobre distintos sectores del aparato cardiovascular.

- Dihidropiridinas: predominio de acción vasodilatadora periférica.
- Diltiazem: predominio de vasodilatación coronaria y acción antiarrítmica.
- Verapamil: acción inotrópica negativa y antiarrítmica.

La elección del bloqueante cálcico dependerá de la acción que se busca por la probable patología asociada (enfermedad arterial coronaria, arritmia, disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, etc.) La acción hipotensora de los bloqueantes cálcicos se manifiesta principalmente en las personas añosas y en los individuos de raza negra. Son de particular indicación en los pacientes con factores de riesgo metabólico asociado (diabetes, dislipidemia) y con alteraciones hemorreológicas (por su acción antiagregadora plaquetaria). Los antagonistas del calcio han demostrado efectividad, tanto en monodosis en la HTA y la DM2, como en asociación con los anteriores, por su mayor eficiencia hipotensora, la sinergia nefroprotectora y no modificación del perfil lipídico.

Resistencia a la insulina, hiperglucemia, diabetes

En pacientes con hiperglucemia o DM2 y SM, el riesgo de ECV es muy alto, por lo que el control glucémico es muy importante. Se sugiere que un descenso de la HbA_{1c} al 7% o menos disminuye de forma importante los episodios de ECV, por lo que éste es el objetivo.

Dislipidemia aterogénica

El objetivo primario en pacientes con SM y dislipidemia aterogénica es el control del cLDL, hasta conseguir valores < 130 mg/dl, o < 100 mg/dl si se asocia a ECV. Para ello, entre otros aspectos para tener en cuenta, están los cambios en el estilo de vida (moderar el consumo calórico, ejercicio físico regular y modificación dietética).

En el tratamiento farmacológico se debe considerar, en primer lugar, las estatinas, no sólo por el descenso de las lipoproteínas que contienen apo B, lo que en general permite alcanzar los objetivos de cLDL, sino también por sus acciones pleiotrópicas (antiinflamatorias, antitrombóticas, antiproliferativas y reguladoras de la función endotelial) que, en el contexto del SM, expresan su real importancia.

La administración de estatinas en pacientes hiperlipidémicos con SM ha demostrado, junto con la esperada reducción de los valores lipídicos, una paralela mejora de la resistencia a la insulina. Los fibratos mejoran los componentes de la dislipidemia aterogénica y el riesgo de ECV, bien solos o asociados con estatinas, pero debe controlarse la combinación de ambos por el riesgo de miopatía. La asociación de una dosis baja de estatina con 10 mg de ezetimiba consigue disminuir el cLDL en la misma cuantía que la dosis máxima de estatina.

Estrategias generales de prevención

- Evitar el uso de tabaco.
 - Tratamiento de hipertensión a diferentes edades.
 - Prevenir o reducir la obesidad.
 - Estimular la realización de ejercicio moderado, de forma regular.
 - Recomendaciones dietéticas generalizadas:
 - Aporte adecuado, no excesivo, de calorías.
 - Mantener una dieta variada que no excluya ningún grupo de alimentos.
 - Patrón de ingesta de grasas que se aproxime al 30% de las calorías totales, siendo el aporte calórico de grasa saturada del 10% (7% en caso de hipercolesterolemia) y el de colesterol inferior a 300 mg/día (200 en caso de hipercolesterolemia).
 - Evitar el consumo excesivo de sal.
 - Detección de familias portadoras de formas hereditarias de hiperlipidemias aterogénicas: se recogerán en la historia clínica los antecedentes de cardiopatía isquémica precoz (menores de 55 años para varones y de 60 para mujeres) en padres y abuelos. Se efectuará un tamizaje generalizado a partir de los 35 años de edad.
- Si fuera necesaria la realización de un análisis de sangre por cualquier motivo, se solicitará la determinación del colesterol total y los triglicéridos. Se considerarán elevados niveles de colesterol total de 200 mg/dl y de colesterol LDL de 130 mg/dl. El cálculo se hará restando al colesterol total la quinta parte de los triglicéridos (si están por debajo de 500 mg/dl) y el colesterol HDL.
- Sólo serán susceptibles de tratamiento farmacológico (resinas atrapadoras de sales biliares) los niños mayores de 10 años con colesterol LDL superior a 160 mg/dl, y además con antecedentes familiares de cardiopatía isquémica precoz, o bien dos o más factores de riesgo: tabaquismo, hipertensión, HDL < 35 mg/dl, obesidad, diabetes o sedentarismo.

La evaluación global de riesgo puede ser clínicamente útil porque permite:

1. Identificar los pacientes de alto riesgo (por ejemplo: aquellos con 2 o más factores de riesgo) que requieran atención e intervención inmediatas.
2. Motivar a los pacientes para mejorar la adherencia en terapias de reducción de riesgo.
3. Modificar la intensidad de las conductas de reducción de riesgo en forma individualizada.

La naturaleza multifactorial de los fenómenos aterotrombóticos hace del proceso de prevención una tarea compleja. Los factores de riesgo potenciales para enfermedad aterosclerótica incluyen circunstancias no modificables como la edad, el género, la raza, antecedentes familiares, y variables o comportamientos modificables como la elevación del colesterol, el tabaquismo o la actividad física. Una vez se haya establecido que el factor está causalmente relacionado con la enfermedad, deben realizarse intervenciones para modificarlo y evaluar el impacto clínico de esa modificación.

El tabaquismo, la hipercolesterolemia, y la hipertensión arterial sistémica están causalmente relacionadas con enfermedad coronaria y las intervenciones correspondientes, dejar de fumar, reducir el colesterol, controlar las cifras tensionales, son todas intervenciones benéficas y costo-efectivas tanto en prevención primaria como secundaria:

Las personas que consumen 20 cigarrillos o más al día tienen 2 a 3 veces más riesgo de desarrollar enfermedad coronaria, que los que no fuman. Además de aumentar el riesgo de infarto agudo del miocardio, el tabaquismo aumenta la incidencia de muerte súbita, desarrollo de aneurisma aórtico, enfermedad vascular periférica y evento cerebrovascular isquémico. Las personas que dejan de fumar reducen el riesgo de un evento coronario en un 50% en los primeros 1 a 2 años después de suspender el hábito, y el riesgo se aproxima al de los no fumadores después de 5 a 15 años. Un aumento de 10% en el colesterol sérico se asocia con 20% a 30% de incremento en el riesgo de enfermedad coronaria aterosclerótica. La reducción del colesterol total y C-LDL en un 10%, reduce el riesgo de muerte cardiovascular en un 15%, y el tratamiento por más de 5 años reduce un 25% los eventos coronarios.

La hipertensión arterial aumenta el riesgo de infarto agudo del miocardio en 27% y de evento vascular cerebral en 42% por cada 7 mmHg de más en la cifra diastólica. La reducción de la cifra diastólica entre 5 y 6 mmHg causa una disminución del 42% en el riesgo de EVC y del 15% de eventos coronarios. La magnitud del beneficio y el riesgo de una determinada intervención es esencial en la evaluación de costo-eficacia y en el desarrollo de estrategias preventivas.

Las intervenciones han sido categorizadas como:

- *Clase I:* cuando existe una clara relación entre el factor de riesgo y enfermedad aterosclerótica (demostrada en estudios básicos y observacionales) y la intervención ha probado tener beneficio (basada en experimentos clínicos aleatorizados) y ser costoefectivas.
- *Clase II:* cuando existe una relación causal y la intervención probablemente disminuiría la incidencia de eventos, pero con demostración limitada con relación a beneficios,
- *Clase III:* cuando se ha demostrado asociación entre el factor y la enfermedad, pero su relación causal independiente no es clara, y no existen intervenciones o no han sido adecuadamente probadas.

Resumiendo:

En prevención primaria el objetivo es reducir el riesgo a largo plazo (mayor de 10 años), al igual que a corto plazo (menos de 10 años). Las metas del c-LDL dependen del riesgo absoluto del paciente; a mayor riesgo, el nivel del c-LDL debe ser más bajo. Los cambios en el estilo de vida son un pilar fundamental del tratamiento; sin embargo, muchos pacientes van a requerir medicamentos. En prevención secundaria los estudios con hipolipemiantes demuestran que su uso apropiado logra una reducción de la morbimortalidad a corto y a largo plazo. Hay una disminución de la mortalidad total y coronaria, y una reducción de eventos coronarios y de procedimientos invasivos relacionados.

Cuando se presenta un evento coronario agudo se debe medir el c-LDL en las primeras 24h, y si se requiere (LDL mayor de 100mg/dl) se debe iniciar tratamiento farmacológico antes de darle salida al paciente. Los ajustes pueden hacerse seis semanas después.

Pacientes con triglicéridos elevados

Por lo general son pacientes con Síndrome Metabólico, aunque se deben descartar causas secundarias (medicamentos, diabetes mellitus y desórdenes genéticos). Los triglicéridos se consideran un factor de riesgo independiente por el potencial aterogénico de las lipoproteínas ricas en triglicéridos (remanentes). Estas partículas no se miden fácilmente en el laboratorio. Para saber el nivel de las lipoproteínas ricas en triglicéridos se debe calcular el colesterol no HDL (la suma del c-LDL + todas las VLDL). La meta del valor del colesterol no HDL en pacientes con hipertrigliceridemia debe ser de 30mg por encima del valor ideal para el c-LDL. Por ejemplo, si estamos en prevención secundaria, el c-LDL debe ser menor de 100mg/dl y el valor del colesterol no HDL debe ser de 130mg.

El valor normal de los triglicéridos es hasta 150mg/dl. Si éstos están entre 150mg y 200 mg/dl el manejo debe ser con reducción de peso, dieta y ejercicio; si están entre 200 y 499mg, el colesterol no HDL se convierte en un objetivo terapéutico, y además de las medidas higiénicas se requiere –posiblemente– medicamentos: aumentar la dosis de la estatina o adicionar ácido nicotínico o un fibrato, con precaución. Estarían contraindicadas las sales secuestradoras de ácidos biliares.

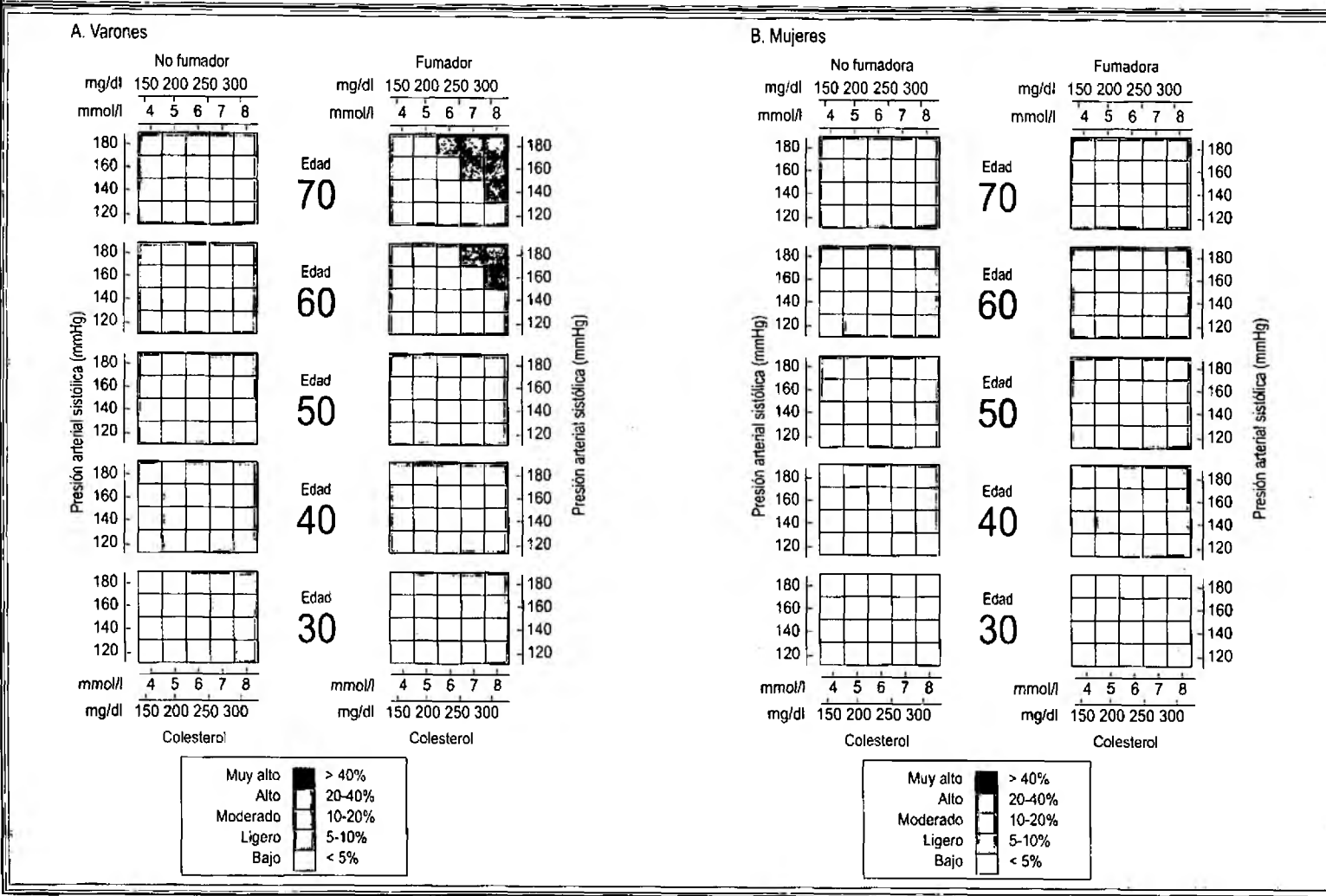
En casos de elevaciones por encima de 500mg/dl, los triglicéridos deben ser el objetivo primario del tratamiento por el riesgo de pancreatitis. Sólo después de bajar estas cifras se reconsidera el c-LDL como meta primaria.

C-HDL bajo:

El ATP III no define un valor específico al cual se debiera elevar el c-HDL. Se deben considerar las causas de bajo nivel del c-HDL que pudieran modificarse: sedentarismo, tabaquismo, obesidad, elevación de triglicéridos, dietas con alto contenido de carbohidratos (más de 60% de calorías) y medicamentos como progestágenos, beta-bloqueadores y anabólicos.

No hay medicamentos con efecto específico sobre el c-HDL. Una vez obtenida la meta en c-LDL, y si el paciente requiere prevención secundaria o presenta factores de riesgo equivalentes coronarios, puede ser candidato a terapia farmacológica para aumentar el c-HDL (ácido nicotínico o fibratos).

Tabla de riesgo coronario de las Sociedades Europeas (Cardiología, Aterosclerosis, Hipertensión, Medicina de Familia / General y la Sociedad Internacional de Medicina del Comportamiento) en prevención primaria para pacientes no diabéticos*



* Tomada de Wood D. et al. Eur Heart J 1998; 19, 1434-1503

CASO CLÍNICO

Unas de las causas más frecuente en la consulta son la hipertensión (HTA), que en la mayoría de las veces el paciente no siente nada, y la hiperglucemia o la diabetes (DM). Si nos ponemos a pensar, el control que obtenemos es del 36,1% en el caso de los de los hipertensos y sólo del 13,9% cuando además son diabéticos (1), es decir a mayor riesgo menor control (2). Y por otra parte, la actitud del médico ante estos resultados suele ser bastante pasiva, sólo el 12 por ciento de los médicos de Atención Primaria toman una decisión ante un paciente con mal control tensional (1). El siguiente caso clínico es muy frecuente, se trata de un paciente "normal" que no tiene ninguna sensación de enfermedad; su significado es doble: por una parte, es un claro ejemplo de la importancia que tiene el correcto diagnóstico de una alteración en el examen físico dentro de un determinado contexto: tratar la hipertensión o la diabetes no sólo consiste en bajar unas cifras, sino abordar el problema de forma más completa. Y por otra parte destaca la importancia del tratamiento no farmacológico.

Siempre que tengamos un paciente con varios diagnósticos preliminares debemos tratar de encasillarlo en forma adecuada para poder hacer un diagnóstico correcto y poder así iniciar el tratamiento adecuado.

Anamnesis

Hombre de 55 años de edad, acude por vez primera a la consulta para chequeo médico. Refiere tabaquismo de 10-15 cigarrillos al día desde los 18 años. No hay antecedentes cardiovasculares familiares ni personales de importancia.

Examen Físico

Talla: 172 cm., peso: 97 Kg., IMC: 32.8. Perímetro Abdominal: 101 cm. Tensión arterial: 158/92 mm Hg

El examen físico es completamente normal.

Laboratorios

Glucemia basal: 118 mg/dl.

NU: 46 mg/dl.

Creatinina: 1.02 mg/dl.

Ácido Úrico: 7.9 mg/dl.

Colesterol Total: 276 mg/dl.

HDL: 42 mg/dl.

LDL: 197 mg/dl.

Triglicéridos: 183 mg/dl.

ECG: Ritmo sinusal con Fc. 82/min. Sin signos de hipertrofia ni sobrecarga ventricular izquierda.

Diagnóstico Clínico:

1) Obesidad. 2) Hipertensión arterial (grado I). 3) Glucemia basal alterada. 4) Dislipidemia.

Tratamiento

Se recomienda dieta hipocalórica, hiposódica, ejercicio diario, suspender el tabaquismo y se inicia tratamiento con Metoprolol 100 mg/día.

Al cabo de 4 meses vuelve a control. Refiere sentirse bien y no ha dejado el cigarrillo, y suspendió el Metoprolol, por sentir disminución de libido, la cual mejoró al suspender el medicamento.

Examen Físico y laboratorios

Peso: 95 Kg.

TA: 150/95 mm Hg.

Glucemia: 120 mg/dl.

Colesterol Total: 260.

HDL: 41 mg/dl.

LDL: 182 mg/dl.

Triglicéridos: 189 mg/dl.

ECG: Ritmo sinusal Fc. 92/min.

Se insiste en dieta hiposódica, hipocalórica y se inicia tratamiento con Hidroclorotiazida 50 mg/día.

DISCUSIÓN

Este caso, es muy frecuente en nuestra consulta y hay que plantear varios interrogantes:

- 1) ¿Cuál es el diagnóstico correcto?
- 2) ¿Qué otros exámenes deberíamos haber realizado?
- 3) ¿Es el tratamiento que se dio desde el principio el correcto?
- 4) ¿Cuál es el riesgo real de este paciente?

El paciente tiene HTA grado I y de acuerdo a las guías hay que modificar su estilo de vida e iniciar tratamiento farmacológico (3). Pero hay que analizar además que el paciente tiene otros diagnósticos que lo pueden encajar en un Síndrome Metabólico (SM) y deben ser abordadas de una manera global. (4).

En la primera visita presentaba un riesgo cardiovascular del 30,6% en los próximos 10 años (según Framingham), y según las tablas europeas un riesgo alto. Datos que no se modifican en la segunda visita.

Las cifras de glucemia basal elevada pueden sugerirnos que realicemos una sobrecarga oral de glucosa, o quizá una hemoglobina glicosilada pero el resultado que obtengamos ¿modificaría nuestra actitud? o sólo serviría para estratificar el riesgo de este paciente. Está claro que este paciente reúne los criterios de la ATP- III para ser catalogado como Síndrome Metabólico. El etiquetar de "Síndrome Metabólico" supone definir a una población sobre la que focalizar prioritariamente tanto las medidas de prevención primaria como secundaria (5).

En cuanto al tratamiento preciso en este paciente también nos podemos plantear varias cuestiones: ¿cuántos fármacos se van a utilizar en este paciente desde el principio? 2, 4... ¿deben ser utilizados de entrada, o de forma progresiva?...

Es importante recordar que la atención a estos pacientes comprende dos objetivos fundamentales (6):

- a) Reducir las causas subyacentes: obesidad, sedentarismo, tabaquismo, etc.
- b) Tratar los factores de riesgo asociados: dislipidemia, hiperglucemia e hipertensión.

La modificación de la dieta, el ejercicio y el abandono del tabaco mejorará el riesgo cardiovascular en unos porcentajes muy significativos incluso frente a pacientes tratados con metformina (31% frente a 58%) (7). Por tanto las medidas encaminadas a la pérdida de peso (pérdida del 10%; en el caso que nos ocupa unos 9 Kg.), cese de hábitos tóxicos y ejercicio son las más aconsejables en esta población.

Posiblemente, este paciente no consiga modificar sus hábitos, ni perder el peso recomendado, por lo que es un firme candidato a la polifarmacia:

- 1) Antihipertensivo: Para lograr los objetivos deseados, posiblemente debemos asociar varios antihipertensivos. Los fármacos que actúan sobre el eje renina-angiotensina (IECA y ARA II) son los recomendados ya que la vasodilatación y la disminución de noradrenalina que producen origina un incremento de la sensibilidad a la insulina (8) (la resistencia a la insulina parece ser el defecto común en estos pacientes). A éstos se pueden asociar bloqueadores alfa y beta y el minoxidil. Los diuréticos siguen siendo respaldados de acuerdo a todas las pautas como los más indicados en el tratamiento de la HTA, pero en este paciente existe una predisposición a estimular el sistema nervioso simpático y la actividad del sistema renina-angiotensina y por lo tanto no deberían ser considerados como primera elección en el SM (9).
- 2) Antidiabéticos: Metformina sería el fármaco más indicado, aunque también pueden ser utilizados glitazonas (pioglitazona y rosiglitazona) o acarbosa. La pregunta podría ser ¿cuándo los iniciamos, cuando se confirme la diabetes o ante cifras elevadas de glucosa basal en este tipo de pacientes? Parece ser que las recomendaciones generales abogan por su uso en estadios muy tempranos de resistencia a la insulina y no sólo en diabetes establecida (10).
- 3) Hipolipemiantes: El tratamiento debe iniciarse con estatinas (recomendación IIA) y si es necesario se combina con fibratos y derivados del ácido nicotínico (recomendación D) (11).
- 4) Antiagregantes: El uso de ácido acetilsalicílico a bajas dosis (325 mg/día) parece ser una buena estrategia de prevención secundaria de las complicaciones cardiovasculares en pacientes con SM (12).

En resumen, recordar que se trata de una entidad de alta prevalencia (2/3 diabéticos tipo 2 ya tienen un SM), y que diagnosticar uno sólo de los componentes del síndrome supone una alta probabilidad de diagnosticarlo en su totalidad; así el reconocimiento de la fase precoz (como ocurría en nuestro caso clínico) constituye el primer paso a seguir en el abordaje integral de este tipo de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mas JL. "Atherothrombosis: management of patients at risk." *Int J Clin Pract*. 2005;59:407-14.
2. Abrams J. "Chronic stable angina." *N Engl J Med*. 2005;352:2524-33.
3. Banegas JR, Segura J, Ruilope LM, Luque M, García-Robles R, Campo C, et al, for the CLUE Study Group Investigators. "Blood pressure control and physician management of hypertension in hospital hypertension units in Spain." *Hypertension*. 2004;43:1338-44.
4. González-Juanatey JR, Alegría Ezquerro E, Lozano Vidal JV, Listerri Caro JL, García Acuña JM, González Maqueda I. "Impacto de la hipertensión en las cardiopatías en España." *Estudio Cardiotens 1999*. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:139-49.
5. Weisser B, Mengden T, Dusing R, Vetter H, Vetter W. "Normal values of blood pressure self-measurement in view of the 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines." *Am J Hypertens* 2000;13:940-3.
6. Schettini C, Bianchi M, Nieto F, Sandoya E, Senra H. "Ambulatory blood pressure: normality and comparison with other measurements." *Hypertension Working Group*. *Hypertension* 1999;34: 818-25
7. Levy D, Salomon M, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. "Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy." *Circulation* 1994;90:1786-93.
8. Lip GY. "Regression of left ventricular hypertrophy and improved prognosis: ¿some hope now or hype?" *Circulation* 2001;104: 1582-4.
9. MacMahon S, Rodgers A. "Blood pressure, antihypertensive treatment and stroke risk." *J Hypertens Suppl* 1994;12:S5-14.
10. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. "Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies." *Lancet* 2002;360:1903-13.
11. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators*. *Lancet* 2000;355:253-9.
12. Lip GY, Beevers DG. "ACE inhibitors in vascular disease: some PROGRESS, more HOPE." *J Hum Hypertens* 2001;15:833-5.
13. Schmieder RE, Messerli FH. "Hypertension and the heart." *J Hum Hypertens* 2000;14:597-604.
14. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, et al. "Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol." *Lancet* 2002;359:1004-10.
15. Kjeldsen SE, Dahlof B, Devereux RB, Julius S, Aurup P, Edelman J, et al. "Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: a Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) substudy." *JAMA* 2002;288:1491-8
16. Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM, Marín I, Pena G, Bernal E, et al. "Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study." *Circulation* 2002;106:331-6.
17. Moller DE, Flier JS. "Insulin resistente: Mechanisms, syndromes and implications." *N Engl J Med*. 1991;325:938-45.
18. Baena Díez JM, Del Val García JL, Tomás Peregrina J, Martínez Martínez JL, Martín Peñacoba R, González Tejón I, et al. "Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares y factores de riesgo en atención primaria." *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:367-73.
19. Rodríguez Roca GC, Artigao Ródenas LM, Listerri Caro JL, Alonso Moreno FJ, Banegas Banegas JR, Lou Arnal S, et al. "Control de la hipertensión arterial en la población española de 65 o más años asistida en atención primaria." *Rev Esp Cardiol*. 2005;58: 359-66.
20. D'Agostino RB, Grady S, Sullivan LM, Wilson P. "Validation of the Framingham Coronary Heart Disease prediction score: results of a multiple ethnic groups investigation." *JAMA*. 2001;286:180-7.
21. DeBaker G, Ambrosini E, Borch-Johnsen K, Brotans C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. "European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice." *Eur Heart J*. 2003;24: 1601-10.
22. Luque M, Martell N. "Hipertensión y síndrome metabólico." *Med Clin (Barc)*. 2004;123:707-11.
23. O'Keffe JH, Wetzel M, Moe R, Brosnhan K, Lavie KJ. "¿Should an Angiotensin-converting enzyme inhibitor be standar therapy for patients with atherosclerosis disease?" *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37:1-8.
24. Benson SC, Pershadsingh HA, Ho CI, Chittiboyina A, Desai P, Pravenec M, et al. "Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPARgamma-modulating activity." *Hypertension*. 2004;43:993-1002.
25. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treactment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III).. *JAMA*. 2001;285:2486-97.

TEMA 3

EVALUACIÓN CONSULTADA RIESGO CARDIOVASCULAR

1. **En qué grupo de pacientes hay reducción significativa del riesgo de presentar un accidente cerebrovascular cuando se da tratamiento para la hipertensión arterial:**
 - a. Sólo en diabéticos.
 - b. En los pacientes con hipertensión diastólica.
 - c. En los pacientes con dislipidemia asociada únicamente
 - d. En todos los pacientes
 - e. En los pacientes con historia de hipertensión de menos de tres años

2. **Cuándo puede presentarse el caso de pacientes que siendo catalogados como hipertensos reportan cifras de tensión arterial dentro de límites normales en su casa:**
 - a. Esto no se presenta; corresponde a error en la toma de la tensión arterial por parte del paciente
 - b. Ocasionalmente puede suceder en algunos pacientes con hipertensión severa
 - c. Puede presentarse únicamente en pacientes que toman betabloqueadores
 - d. Sólo se observa si la dosis del antihipertensivo está muy alta
 - e. Pacientes con hipertensión leve a moderada pueden tener cifras dentro de lo normal en algún momento del día

3. **Cuál de las siguientes situaciones empeora en forma significativa el pronóstico de la cardiopatía hipertensiva**
 - a. Diabetes.
 - b. Dislipidemias
 - c. Hipertrofia ventricular izquierda
 - d. Síndrome metabólico
 - e. Fibrilación auricular

4. **En qué grupo de pacientes se observa mayor beneficio hipotensor con los calcioantagonistas:**
 - a) No hay diferencias entre grupos de pacientes.
 - b) Personas jóvenes y de raza blanca.
 - c) Hipertensión diastólica aislada
 - d) Pacientes de raza negra y añosos
 - e) Pacientes con síndrome metabólico

5. **De acuerdo con el texto, cuál es el grupo de agentes antihipertensivos más efectivo:**
 - a) Diuréticos
 - b) Betabloqueadores
 - c) ARA II
 - d) El que más se adecue a las condiciones del paciente
 - e) Siempre se usan todos en combinación

INFECCIÓN URINARIA EN EL EMBARAZO

Dra. CLARA MARÍA MESA RESTREPO
Especialista en Ginecología y Obstetricia
Instituto de Ciencias de la Salud - CES

INTRODUCCIÓN

Las variaciones anatómicas del aparato genitourinario explican porqué las infecciones urinarias constituyen el segundo grupo de infecciones más comunes en las mujeres, así como su mayor frecuencia en mujeres que en hombres.

Se calcula que la infección urinaria afecta un 15% de mujeres de todas las edades, cada año aproximadamente; y de éstas, más del 25% puede presentar una recurrencia. (23).

Uno a veintinueve por ciento de los embarazos se complica por una infección urinaria, siendo una de las complicaciones médicas más comunes de la gestación, que corresponde a 10% de las admisiones hospitalarias durante este período.

Durante la gestación se provocan múltiples cambios anatómicos, hormonales y funcionales, que ponen a la gestante en riesgo de infección del tracto urinario (ITU).

El embarazo por sí mismo no incrementa la prevalencia de estas infecciones, pero sí incrementa la incidencia de infecciones sintomáticas, particularmente de la pielonefritis aguda. La incidencia de pielonefritis es más alta al final del segundo trimestre y en el tercer trimestre, debido a los mayores cambios hormonales hacia el final de la gestación.

Los factores de riesgo para bacteriuria e ITU en el embarazo son: anomalías del tracto urinario, antecedentes de ITU recurrentes, anomalías funcionales del tracto urinario, retención urinaria neurogénica, diabetes mellitus, condiciones socioeconómicas bajas, paridad, actividad sexual y sickle-cell trait. (13).

1. CAMBIOS ANATÓMICOS Y FUNCIONALES DEL ÁRBOL URINARIO DURANTE LA GESTACION

Anatómicos: Durante el embarazo, a nivel de tracto urinario, se presentan cambios que pueden favorecer la aparición de infecciones sintomáticas. El riñón aumenta de tamaño, consecuencia directa de la hipertrofia y dilatación de la vasculatura, además por el incremento del contenido de agua. Por otra parte, el uréter, la pelvis y los cálices renales se dilatan en el 90% de las gestantes por factores hormonales y mecánicos. (2).

Estos cambios están muy relacionados con los incrementos hormonales, especialmente de la progesterona, la cual provoca cambios en el tono y peristaltismo del sistema colector, llevando a estasis urinaria, lo que favorece el reflujo hacia el riñón. (1). A esto se le adiciona el efecto compresivo mecánico, que el útero grávido genera a partir de la segunda mitad de la gestación.

La vejiga presenta también una disminución del tono muscular, incrementando su capacidad, disminuyendo la capacidad de vaciamiento y favoreciendo el reflujo de orina. (1).

Aunque no se presentan mayores modificaciones en la uretra, su tamaño relativamente corto es uno de los factores claves en la génesis de la patología infecciosa urinaria. (7).

Funcionales: La filtración glomerular (FG) aumenta 30 – 50%, aún en casos en que la función renal está disminuida. Este aumento es producto del incremento del flujo plasmático renal (80% en el segundo trimestre y del 60% en el tercer trimestre). (2).

Se producen, además, cambios en la fisiología del túbulo renal; se reabsorbe más porcentaje del sodio filtrado aumentando el sodio corporal, y por lo tanto la retención de líquido. (2).

La reabsorción de sustancias no electrolíticas por el túbulo proximal como la glucosa, aminoácidos y microglobulinas disminuye, lo que explica la aparición de glucosuria y la pérdida de proteínas en la gestante normal. (2).

La orina excretada tiene un pH mayor por el aumento de la excreción de bicarbonato, que aunado a la glucosuria favorecen la multiplicación bacteriana. (1). Parece que la mayor excreción de estrógenos favorece lo anterior.

La médula renal, con este nuevo ambiente hipertónico, impide la migración de leucocitos, la fagocitosis y la activación del complemento. (1).

2. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

Las infecciones urinarias se clasifican según el nivel de compromiso clínico y anatómico en: asintomática (bacteriuria asintomática) y sintomática (cistitis y pielonefritis), siendo también denominadas como altas y bajas.

Infección urinaria asintomática

Se habla de ella cuando existe la presencia de más de 100.000 colonias de bacterias por milímetro de orina (urocultivo) en ausencia de signos y síntomas de infección urinaria. (1). Algunos autores requieren la confirmación de este hallazgo en dos muestras consecutivas de orina.

La prevalencia de bacteriuria durante la gestación no varía en relación con la no gestante, teniendo una frecuencia del 2 al 10% de todas las gestaciones. De éstas, sin tratamiento médico 30% desarrollan una cistitis y un 20 a 40% desarrollarán una pielonefritis durante la gestación. Cuando la bacteriuria es tratada se disminuye marcadamente la frecuencia del desarrollo de pielonefritis, encontrándose entre 0 y 5.3%, con un promedio de 2.9%.

Las pacientes con historia previa de infecciones urinarias o de bacteriurias recurrentes tienen un riesgo 10 veces mayor de presentar síntomas en el embarazo.

Se ha encontrado en el 20% de las mujeres con bacteriuria asintomática alguna anomalía del tracto urinario, pero en la mayoría de los casos ésta es una anomalía menor.

En la primera visita prenatal se pueden detectar la gran mayoría de las bacteriurias asintomáticas, siendo más prevalentes entre la semana 9 a 17. Sólo el 1% de las bacteriurias asintomáticas se adquieren en el embarazo tardío. (1).

Algunos autores han reportado que entre el 25 y el 50% de las embarazadas con bacteriuria asintomática tienen compromiso del tejido renal y pielonefritis silente. El compromiso crónico se presentará entre el 10 y el 15% de las mujeres con bacteriuria y una pielonefritis crónica 10 a 12 años después del parto. (1). Se calcula que una de cada 3.000 de estas pacientes desarrollarán una falla renal.

La presencia de bacteriuria asintomática ha sido relacionada con complicaciones médicas y obstétricas del embarazo, existiendo controversia en el incremento de la enfermedad hipertensiva del embarazo en las pacientes con bacteriuria. También existe asociación con la presencia de prematuridad y bajo peso; reportes de tratamiento de las bacteriurias en el embarazo se relacionan con una disminución entre un 10 y un 20% de prematuridad y de una reducción de bajo peso al nacer. (1).

Infección urinaria sintomática

Es la presencia de más de 100.000 colonias de bacterias en 1 ml de orina asociado a síntomas de compromiso del tracto urinario bajo o alto. Las podemos clasificar en dos grupos: infecciones urinarias bajas (cistitis aguda) e infecciones urinarias altas (pielonefritis aguda). (1).

Cistitis aguda

Se caracteriza por la presencia de síntomas urinarios como frecuencia, urgencia y disuria (estranguria, dolor durante la micción causada por espasmo muscular de la uretra y la vejiga). Es frecuente la presencia de malestar suprapúbico y hematuria macroscópica, o cambios en las características de la orina. No se presentan síntomas sistémicos como fiebre y dolor costo vertebral.

La cistitis ocurre en el 1% de las mujeres gestantes, mientras que el 60% de ellas tienen cultivo inicial negativo. (1). La tasa de recurrencia de cistitis en el embarazo es de 1.3%.

Pielonefritis aguda

Ocurre en el 2% de todos los embarazos. Se presenta en estas pacientes síntomas de compromiso sistémico como son la fiebre, náuseas, vómito y dolor en región de flancos o a nivel de fosa renal (85%). En menor frecuencia se presentan síntomas urinarios bajos como disuria, frecuencia y urgencia urinaria (40% de las pacientes).

Se ha reportado que entre un 10 a 15% de las mujeres que cursan con cuadro clínico de pielonefritis presentan una bacteremia, siendo poco común el cuadro de shock séptico; sin embargo, entre un 2 a 8% de las mujeres pueden desarrollar síndrome de dificultad respiratoria del adulto, como parte de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. (1).

El 20 a 40% de los embarazos que cursaban con pielonefritis se complicaban con prematuridad en la era preantibiótica. En el momento actual, la pielonefritis continúa siendo una patología asociada con el parto prematuro, muerte fetal y discapacidad neurológica en fetos productos de embarazos complicados con pielonefritis.

El diagnóstico y tratamiento de las bacteriurias asintomáticas en el embarazo se acompañan de una disminución de la incidencia de pielonefritis, pero la incidencia de cistitis permanece constante.

La reinfección durante la misma gestación se da entre un 10 y 18%. Considerándose como recaídas cuando es el mismo microorganismo encontrado en las primeras seis semanas después del tratamiento inicial, o reinfección cuando se encuentra un microorganismo diferente en más de seis semanas del antibiótico inicial.

3. IMPLICACIONES CLÍNICAS

La relación entre bacteriuria asintomática, parto pretérmino y bajo peso al nacer ha sido bien documentada. Más del 27% de los partos pretérmino se han asociado con formas clínicas de ITU.

Las infecciones urinarias han sido asociadas con ruptura prematura de membranas ovulares, amenaza de parto pretérmino, infección ovular clínica y subclínica, fiebre materna en el posparto, preeclampsia e hipertensión, anemia materna, bajo peso al nacer y sepsis neonatal.

Algunos estudios sugieren que los microorganismos pueden producir ácido araquidónico, fosfolipasa A y prostaglandinas, que juegan un papel importante en la maduración cervical y en el incremento de calcio libre miometrial, el cual estimula el tono uterino y produce contracciones, lo que explica la amenaza de parto pretérmino.

La infección urinaria puede producir complicaciones maternas serias como shock séptico, insuficiencia respiratoria del adulto, trastornos hidroelectrolíticos, insuficiencia renal y muerte. (6).

4. VÍAS DE INFECCIÓN URINARIA

Existen varias vías para producir infección urinaria: la ascendente, descendente, por contigüidad y a través de la submucosa ureteral, vías linfáticas y hemáticas. (3).

La vía ascendente es la más importante, y es seguida por los gérmenes que anidan en la vejiga o que llegan a ella a partir de la flora perineal.

La vía descendente donde los gérmenes alcanzan el riñón por vía hemática o linfohemática difícilmente se produce en un riñón sano; pero factores como la obstrucción ureteral y la isquemia renal pueden favorecerla.

Por contigüidad, donde el punto de partida del germen infectante fuera el intestino, también es muy infrecuente. (3).

Como en todas las infecciones, el inicio, curso y desenlace dependen de la agresividad y virulencia del microorganismo infectante, de la capacidad de respuesta del huésped infectado y del entorno de ambos.

5. MECANISMOS DE DEFENSA ANTE LAS INFECCIONES URINARIAS

Con excepción de la mucosa uretral, el tracto urinario es resistente a la colonización bacteriana y está capacitado para eliminar los gérmenes patógenos y no patógenos que lleguen a la vejiga. Esto lo logra por diversos mecanismos:

- Actividad antibacteriana de la orina.
- Proteína de Tamm-Horsfall que se une a la E coli precipitándola y evitando su adhesión al tracto urinario.
- El mecanismo de barrido del tracto urinario.
- Los glicosaminoglicanos que recubren la mucosa y evitan la adherencia bacteriana.
- Los anticuerpos presentes en las secreciones vaginales que impiden la colonización del introito y del área periuretral. (7)

6. AGENTE CAUSAL DE INFECCIONES URINARIAS

Los microorganismos responsables de la infección urinaria sintomática y asintomática son los mismos. La *Escherichia coli* se encuentra en el 80% de los casos, seguido en frecuencia por el *Proteus mirabilis* (4%), *Klebsiella* (4%), *Enterobacter* (3%), *Staphylococcus saprophyticus* (2%) y *Streptococci* del grupo B (1%).

Algunas bacterias gram positivas también han sido asociadas con patología del tracto urinario, aunque de forma menos frecuente, como el *staphylococcus coagulasa negativo*.

Otros microorganismos como la *Gardnerella vaginalis*, *lactobacilli*, *Chlamydia trachomatis* y *Ureaplasma Urealyticum* tienen un papel incierto en la patogénesis de la enfermedad. (8).

La *E. coli* posee características que la hacen muy virulenta para el tracto urinario, como son la presencia de **pili** que favorece su adherencia al uroepitelio, **antígeno K** que protege a las bacterias de la fagocitosis por los leucocitos, **hemolisina** que favorece la invasión tisular y daña el epitelio tubular, la **resistencia antimicrobial** a la actividad bactericida del suero y **aerobactina** que permite a la bacteria acumular hierro para su replicación. (7).

7. DIAGNÓSTICO

El 40-70% de las mujeres que desarrollaran síntomas de ITU son detectadas por tamizaje. La mayoría de esas mujeres tienen un cultivo positivo al inicio del embarazo.

La bacteriuria en el embarazo refleja en la mayoría de las pacientes colonización anterior al embarazo más que adquisición durante éste. (12). Sólo un 1-1.5% de las mujeres adquieren la bacteriuria durante la gestación. Es por esta razón que se hace innecesario realizar cultivos a repetición durante la gestación una vez se ha tenido uno negativo al inicio de ella. (8) (12).

Sin embargo, en los casos en que se presenta un urocultivo positivo se recomienda repetir el examen una semana después de la terapia para confirmar la curación; si éste es negativo se recomienda urocultivo mensual hasta el parto. (8).

Los métodos considerados como tamizaje incluyen el citoquímico de orina convencional que detecta sólo entre el 25 y el 67% de las infecciones encontradas por urocultivo, aunque tiene una especificidad del 97%. (7-8).

Las alteraciones que se encuentran en el citoquímico son la presencia de 20 bacterias por campo de alto poder en una muestra tomada por micción, o más de dos bacterias por campo de alto poder en una muestra tomada por sonda, así como la presencia de piuria (presencia de más de 5 leucocitos/campo de orina centrifugada o más de 10 leucocitos/campo en orina sin centrifugar), que frecuentemente está acompañada de microhematuria (presencia de 3 ó más eritrocitos por campo de gran aumento en la evaluación microscópica del sedimento urinario en 2 ó 3 especímenes urinarios adecuadamente recogidos) (7).

Con hallazgos sugestivos en el parcial de orina se puede iniciar tratamiento antibiótico empírico según los estudios de sensibilidad de los microorganismos prevalentes en el área geográfica; de acuerdo con el resultado del cultivo se determinará si es necesario un cambio de terapia.

El test de nitritos tiene, igualmente, una alta especificidad (97%), pero una sensibilidad de sólo 50%. (7-8-11).

La presencia de cilindros leucocitarios es considerada por algunos autores como diagnóstico, pero no se encuentran en todos los casos de pielonefritis.

El gram de orina es probablemente el mejor método de tamizaje rápido, con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 88%. (7).

La presencia de más de 20 células epiteliales por campo de alto poder al citoquímico sugiere la contaminación de la orina con secreciones vaginales.

Criterios diagnósticos

El método de diagnóstico es el crecimiento en medios de cultivo de un agente uropatógeno, cumpliendo ciertos criterios:

- a. **Micción espontánea:** Urocultivo con más de 100.000 unidades formadoras de colonias de un solo agente uropatógeno por mililitro de orina en dos muestras consecutivas de la primera orina de la mañana. En la práctica clínica se requiere de un solo urocultivo que proporciona una sensibilidad para el diagnóstico del 80% (dos urocultivos dan una sensibilidad del 90%). (7-9).

Dos o más bacterias en un cultivo o la aparición de agentes como el *propionibacterium* o los *lactobacilos*, generalmente indican contaminación. (7-8).

Una paciente asintomática con igual o menos de 10.000 bacterias por mililitro tiene un 98% de probabilidades de tener un cultivo negativo al repetirlo.

- b. En muestra obtenida por **cateterización** este valor puede ser indicativo de infección, con una probabilidad del 50% de que la paciente tenga una verdadera bacteriuria. (12).
- c. Cualquier cantidad de bacterias obtenidas por **punción suprapúbica** es indicativa de infección. (12).

En conclusión debe solicitarse, en caso de sospecha de infección urinaria, el urocultivo e iniciar tratamiento inmediatamente con un esquema que cubra los gérmenes más comunes. Mientras se reporta el resultado del urocultivo, los hallazgos en el citoquímico de orina pueden orientar para iniciar tratamiento.

8. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La vaginitis o la vulvovaginitis por *Candida* o *Trichomona* pueden producir sintomatología irritativa como disuria, poliuria y tenesmo vesical.

En cuanto a la litiasis urinaria, del 50 al 60% de los cálculos diagnosticados en el embarazo son expulsados solos, sin manejo quirúrgico, cediendo con hidratación, analgésicos sistémicos, y en ocasiones cubrimiento antibiótico.

Cuando se sospecha de la presencia de urolitiasis por el hallazgo de hematuria microscópica, la ecografía no es muy precisa para su diagnóstico, necesitando a veces urografía excretora (no se deben superar dosis de 3 a 5 Rad.).

9. ENFOQUE GENERAL DEL TRATAMIENTO

El tratamiento de la bacteriuria asintomática previene la pielonefritis aguda en el 70–80% de los casos.

Es clara la importancia de mantener la orina estéril durante todo el embarazo, pero aún no hay claridad con respecto a la duración de la terapia inicial, el tipo de antibiótico a usar, el tratamiento posterior a las recurrencias con terapia de supresión antibiótica o con monitoreo de laboratorio continuo y el uso combinado de antibióticos.

La mayoría de las pacientes tratadas apropiadamente tienen respuesta clínica en 48 horas. Sin embargo es importante que la terapia antibiótica se ajuste cuando se conozca la sensibilidad del microorganismo.

El tratamiento ideal debe incluir las siguientes características: espectro antimicrobiano adecuado guiado por sensibilidad microbiológica, alta concentración urinaria, baja concentración en sangre, duración del tratamiento por el menor tiempo posible, efecto mínimo en la flora fecal y vaginal, mínima toxicidad y bajo costo. (10).

Las medidas generales de sostén, en especial en casos de infecciones urinarias altas (pielonefritis), siempre deben tenerse presentes; éstas son: la buena hidratación, el control de otros síntomas como el vómito y el estar alerta ante posibles complicaciones como la sepsis o la respuesta inflamatoria sistémica.

10. ANTIBIÓTICOS RECOMENDADOS PARA LA INFECCIÓN URINARIA EN EMBARAZO

a. Consideraciones farmacocinéticas de los antibióticos durante la gestación

La dosificación de medicamentos en el embarazo es difícil, dado que hay pocos estudios sobre la farmacocinética de los mismos durante este estado; además por la existencia de cambios a través del embarazo que pueden alterar la farmacodinamia de los medicamentos al producirse cambios en la absorción, distribución, metabolismo y eliminación. (15).

El aumento de la progesterona produce una disminución de la motilidad intestinal y hace que el vaciamiento gástrico sea 30 a 50% más lento, lo que lleva a un aumento del tiempo de disolución de la droga, unido a un aumento del tiempo de exposición a bacterias intestinales que puede disminuir la bioavilidad de algunas drogas. (15).

El volumen de distribución está aumentado en el embarazo, secundario al aumento del volumen plasmático. La cefalosporina es una droga hidrofílica; por lo tanto exhibirá una mayor reducción de la concentración plasmática de la droga durante la gestación. (15).

En el tercer trimestre hay una disminución de la concentración de albúmina, por lo tanto se incrementa la fracción libre de la droga. Algunos estudios muestran que la droga no unida presenta una aclaramiento por el riñón y el hígado más acelerada. Por el contrario, las drogas que se unen a alfa 1 glicoproteína ácida no presentan una alteración significativa en el embarazo. (15).

El metabolismo de las drogas lipofílicas ocurre principalmente en el hígado, donde son convertidas en una forma más soluble. Estas drogas pueden sufrir procesos de oxidación, reducción, hidroxilación y conjugación, siendo la oxidación la vía metabólica más importante. De otra parte, la actividad enzimática hepática se altera durante el embarazo llevando a cambios en el metabolismo de las drogas; es así como, por ejemplo, el aumento de la progesterona lleva a una inhibición o a un aumento de algunas enzimas del sistema P-450, ocasionando la disminución o incremento del metabolismo de éstas. (15).

Las drogas hidrofílicas tienden a ser eliminadas por filtración, y su tasa de filtración depende del volumen de líquido filtrado en el glomérulo y la concentración de droga libre. (15). En el embarazo la filtración glomerular presenta un aumento de hasta el 50%, con un máximo a las 34 semanas. Son un ejemplo de esto los antibióticos beta lactámicos y aminoglicósidos.

Los antibióticos usados en embarazo con aclaramiento renal significativo son: amoxicilina, ampicilina, cefazolina, cefixime, cefotaxime, ceftazidime, cefuroxime, cefalexina, gentamicina, nitrofurantoína, tobramicina, trimetoprin sulfametoxazol. Sin embargo, no se recomienda reajustar las dosis durante el embarazo. (15).

Estudios con muestras pequeñas reportan que la ampicilina y la cefazolina presentan un incremento en el aclaramiento, pero la gentamicina, tobramicina y trimetoprin sulfam no muestran cambios en el aclaramiento renal. (15).

En relación con la ampicilina, se estima que la concentración sérica es de aproximadamente el 50% de la vista en una mujer no gestante. Este mismo problema lo plantean durante la gestación la penicilina, piperacilina, cefazolina e imipenem. En cuanto a la ceftriaxona, en el tercer trimestre aparentemente es similar a la no gestante, explicado esto en el hecho de que esta droga tiene eliminación hepática y renal. Con respecto a la gentamicina y tobramicina tienen una concentración sérica disminuida en el embarazo, posiblemente por un aumento en el volumen de distribución. (15).

Una mujer en embarazo necesita dosis mayores de aminoglicósidos para obtener niveles terapéuticos séricos. El concepto de dar dosis a intervalos extendidos de aminoglicósidos ha sido propuesto recientemente, pero esto no ha sido estudiado en el embarazo. Esta terapia es efectiva en el post parto. (15).

Si hablamos de las drogas lipofílicas, éstas no son eliminadas por el riñón, y son generalmente reabsorbidas.

Los esquemas que plantean dosis únicas del medicamento no tienen utilidad clínica durante la gestación, debido a que son, en su mayoría, hidrofílicas, encontrándose su concentración sérica disminuida por el efecto dilucional del embarazo, además de que el aumento de la filtración glomerular hace que haya mayor eliminación de la droga, y por tanto su vida media es más corta.

La ceftriaxona es la única de su género que puede usarse en dosis única debido a que se comporta de forma similar en las mujeres gestantes y no gestantes, pues a diferencia de las otras cefalosporinas posee, además de su metabolismo renal, metabolismo hepático.

A pesar de estas consideraciones no se recomienda de forma rutinaria realizar el ajuste de la dosificación, exceptuando en el uso de ampicilina, cefazolina y aminoglicósidos.

Adicional a estas consideraciones debemos tener en cuenta que la utilización de medicamentos en el embarazo puede ser nocivo para el feto. Con base en esto se seleccionan las drogas en cinco grupos que se correlacionan con la posibilidad de asociarse con daño fetal o teratogenicidad. (15).

b. Selección de la terapia antimicrobiana

El tratamiento actual de la pielonefritis en el embarazo presenta problemas a causa de la alta resistencia a la ampicilina, y en menor escala a las cefalosporinas de primera generación. La resistencia bacteriana es la principal causa de falla en el tratamiento antibiótico.

El manejo oral es el tratamiento de elección en la bacteriuria asintomática y en la cistitis. No hay datos suficientes para el manejo con cursos cortos durante la gestación, por tanto se utilizan durante 10 a 14 días. El manejo aceptado para la pielonefritis es intravenoso con cursos de 7 a 10 días.

El uso de los antibióticos debe basarse en las sensibilidades de los urocultivos y en las resistencias locales reportadas.

Durante la gestación no deben utilizarse quinolonas, cloranfenicol y las sulfonamidas en el último trimestre. En el pasado se evitaba el uso de macrodantina por los riesgos de anemia hemolítica en el feto o neonato; sin embargo, en el momento es una droga efectiva y segura, evitándose sólo en el periparto.

Durante la gestación se debe tener siempre presente el grupo al cual pertenece el antibiótico. A continuación se listan las diferentes categorías:

Grupo A: Estudios controlados en mujeres embarazadas no muestran daño para el feto; existe una remota posibilidad de daño fetal.

Grupo B: Estudios en animales no muestran daño fetal; sin embargo no existen estudios en mujeres embarazadas durante el primer trimestre. (15).

Grupo C: Estudios en animales muestran efectos en el feto (embriotoxicidad, teratogenicidad); no hay estudios en embarazadas. Sólo usar si el beneficio supera el riesgo.

Grupo D: Evidencia positiva de riesgo fetal en humanos. Sólo usar si el beneficio supera el riesgo.

Grupo X: Estudios en animales y humanos muestran anomalía fetal, el riesgo de usarlos es mayor que el beneficio. Están absolutamente contraindicados.

Sensibilidad microbiológica y categorización del antibiótico. (18).

E.Coli: (17-18)

Penicilinas de amplio espectro (ampicilina, amoxicilina): Grupo B.

Cefalosporinas: Grupo B.

Aztreonam: Grupo B.

Aminoglicósidos (gentamicina): Grupo C.

Lincosánidos (clindamicina): Grupo B.

Tetraciclinas: Grupo D. Se han asociado con alteraciones dentales, hipoplasia de extremidades, hipospadia y hernia inguinal congénita.

Quinolonas: Grupo C. Se asocia a alteraciones de los centros de osificación de algunos animales.

Sulfonamidas: Grupo B. En prematuros pueden producir anemia hemolítica, ictericia y kernicterus

Trimetoprim sulfametoxazol: Grupo C. Compiten con el ácido fólico; no deben darse en el primer y segundo trimestre.

Nitrofurantoina: Grupo B. Sólo se deben usar en primer y segundo trimestre.

Klebsiella: (17-18)

Penicilina de amplio espectro: Grupo B.

Cefalosporinas: Grupo B.

Aminoglicósidos: Grupo C.

Lincosánidos: Grupo B.

Tetraciclina: Grupo D.

Aztreonam: Grupo B.

Proteus indol positivo: (17-18)

Penicilinas: Grupo B.

Cefalosporinas: Grupo B.

Aminoglicósidos: Grupo C.

Lincosánidos: Grupo B.

Proteus indol negativos

Aminoglicósidos: Grupo C.

Lincosánidos: Grupo B.

El tratamiento de la **bacteriuria asintomática** debe ser realizado con nitrofurantoina, sulfizoxazole y cefalosporinas de primera generación, por 7 a 10 días. La ampicilina no se recomienda por su alta resistencia.

Adicional al uso de antibiótico, el tratamiento de la **pielonefritis** debe incluir manejo hospitalario, por lo menos durante 48 horas, por la posibilidad de desarrollar síndrome de dificultad respiratoria una vez el tratamiento se ha iniciado, especialmente, y precisamente, en las primeras 48 horas.

Algunos autores recomiendan en la gestante con **pielonefritis aguda** que no tenga complicaciones, que no requiera manejo de actividad uterina y

presente buena respuesta a la ceftriaxona, administrarle esta droga de manera intramuscular, en dos dosis de un gramo, durante 24 horas. También puede ser manejada ambulatoriamente con cefalexina, dos gramos al día durante 10 días. (Curren, opinión de urología).

Este régimen de manejo no muestra diferencias en porcentaje de fallas para erradicar la bacteria del tracto urinario, ni en frecuencia de parto pretérmino con el grupo de pacientes hospitalizadas, tratadas con el mismo esquema de antibióticos.

El riesgo de desarrollar síndrome de dificultad respiratoria durante la fase de administración inicial de antibióticos es mayor que los menores beneficios en costos obtenidos por el manejo ambulatorio, aún en poblaciones de bajo riesgo.

La recomendación actual para el manejo de la pielonefritis es cefuroxime, tomada por 14 días, administrada inicialmente de forma intravenosa. Ésta es más efectiva y tiene menor resistencia bacteriana comparada con la cefradina, incrementa la frecuencia de cura bacteriológica, reduce fallas y reinfecciones y permite rápida mejoría clínica.

Una de las causas por las cuales se pueden presentar dificultades en el tratamiento antibiótico es por fallas en la erradicación de la E Coli a partir del tracto genital (secreciones cervicovaginales).

REGÍMENES ANTIBIÓTICOS PARA TRATAMIENTO DE INFECCIONES URINARIAS DURANTE EL EMBARAZO		
ANTIBIÓTICO	DOSIS	TIPO DE INFECCIÓN
NITROFURANTOINA	100mg, 4 al día, 7 a 10 días.	Bacteriuria asintomática.
SULFIXOSAZALE (Contraindicada embarazo término).	500mg, 4 al día, 7 a 10 días.	Bacteriuria asintomática.
CEFRADINA	500mg, 4 al día, 7 a 10 días.	Bacteriuria asintomática.
CEFADRINA	1g, 4 al día, 3 a 5 días, seguido de 500mg, 3 al día, por 9 a 11 días.	Pielonefritis.
CEFUROXIME	750 mg, 3 al día, 3 a 5 días, seguido por 250mg, dos al día, por 9 a 11 días.	Pielonefritis.
CEFALEXINA	500mg, 4 al día, 7 a 10 días.	Bacteriuria asintomática.
CEFALEXINA	1g, 4 al día por 3 a 5 días, seguido de 500mg, tres al día, por 9 a 11 días.	Pielonefritis.
AMPICILINA (Sólo Estreptococo B hemolítico)	500 mg, 4 al día, por 7 a 10 días.	Bacteriuria asintomática.
TRIMETROPIN SULFAMETOXAZOL (Evitar en el primer trimestre)	160/800mg, 2 al día, por 7 a 10 días.	Bacteriuria asintomática.

RECOMENDACIONES DEL CIDEIM¹ PARA COLOMBIA EN EL MANEJO DE INFECCIONES DE TRACTO URINARIO DE LA COMUNIDAD

Según datos presentados por el CIDEIM, la sensibilidad reportada en múltiples centros del país a la nitrofurantoina es del 95%. También se ha reportado alta sensibilidad a cefalosporinas de primera y segunda generación. La resistencia a las quinolonas se encuentra entre un 20 a 40%, lo cual limita su uso empírico. Se sugiere cultivos para establecer parámetros epidemiológicos en la comunidad.

El CIDEIM para Colombia en infecciones urinarias no complicadas adquiridas en la comunidad recomienda, como primera opción de manejo, nitrofurantoina 100 mg cada 6 horas por 7 días. También se pueden utilizar cefalosporinas de primera a segunda generación.

En infección urinaria complicada (pielonefritis aguda no obstructiva) se recomienda tratamiento basado en antibiograma, pero como tratamiento empírico inicial presenta ciprofloxacina 400 mg cada 12 horas, o ertapenem 1 gm cada día (éste permite tratamiento una vez al día y presenta mayor actividad que las quinolonas o ceftriaxona para gram negativos adquiridos en la comunidad). En los casos de sospecha de *Pseudomonas aeruginosa* se recomienda cefepime 2 gm cada 12 horas.

El uso de copias de mala calidad podría llevar a falla terapéutica. Se podrá pasar a quinolonas una vez el cultivo demuestre sensibilidad.

De otra parte, el ceftriaxone es una opción terapéutica mientras no haya bacteria productora de BLEE o AmpC, siempre y cuando sea un medicamento de calidad.

11. REVISIONES DE CONJUNTO

A. La colaboración Cochane en relación con la utilidad del tratamiento de las bacteriurias asintomáticas encuentra que:

- Sin tratamiento antibiótico el 75% de las bacteriurias persisten.
- El tratamiento antibiótico disminuye la incidencia de pielonefritis en mujeres con bacteriuria asintomática. (OR 0.24 95% CI 0.19-0.32).
- Los antibióticos disminuyen la incidencia de trabajo de parto pretérmino y bajo peso al nacer. (OR 0.60 95% CI 0.45-0.80).
- No hay efecto del antibiótico en la incidencia de bacteriuria a largo plazo. (Tres estudios).
- El tratamiento corto y el tratamiento continuo hasta el parto arrojan resultados similares.
- Ningún estudio evaluó los resultados adversos de los antibióticos.

Conclusiones de la revisión

- El tratamiento antibiótico está indicado para disminuir el riesgo de pielonefritis en el embarazo.
- Se puede extrapolar este beneficio con los antibióticos que actualmente se usan para patógenos urinarios.
- El tiempo en el que se debe ordenar el urocultivo es desconocido, pero es razonable realizarlo en la primera cita prenatal.
- Los tratamientos cortos y los continuos muestran una disminución estadísticamente significativa de pielonefritis.
- No hay datos suficientes que permitan evaluar la efectividad del tratamiento para prevenir las recurrencias durante el embarazo.
- Aunque se recomienda realizar un cultivo pos tratamiento, este estudio no evalúa la efectividad de esta estrategia.

B. REVISION COCHRANE DURACION DEL TRATAMIENTO PARA BACTERIURIA ASINTOMATICA DURANTE EL EMBARAZO

Se analizaron los siguientes esquemas de duración:

Tratamiento corto: 4-7 días.

Tratamiento largo: 14 días.

Tratamiento continuo: hasta el parto.

¹ Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Médicas

- La mayoría de los trabajos presentan sesgos de selección por la inadecuada aleatorización. El número pequeño de la muestra no permite hacer comparaciones efectivas.

- El número de mujeres incluidas varía entre 41 y 100.

1. Discusión

- Los ensayos presentados son heterogéneos y tienen grandes limitaciones metodológicas.

- Por tener una muestra pequeña pueden sobreestimar el efecto de un grupo.

- Se necesitan ensayos grandes para evaluar la incidencia de la pielonefritis.

- Si la dosis única es efectiva favorecería su cumplimiento por mayor adherencia al tratamiento y por menores costos.

- Es importante considerar nuevos antibióticos.

- Uno de los ensayos incluía pacientes sintomáticas.

- Con esta evidencia no se pueden dar recomendaciones sobre cuál duración de tratamiento elegir; además, algunos antibióticos no son de primera línea. Puede tener influencia la acción que presenta la droga, sobre todo en las dosis únicas.

2. Conclusión

En cuanto a la práctica, no hay suficiente evidencia para elegir duración de tratamiento.

C. TRATAMIENTO PARA INFECCIÓN DE TRACTO URINARIO SINTOMÁTICA DURANTE EL EMBARAZO. Vazquez – Villar (6)

1. Objetivo

Determinar cuál es el tratamiento más efectivo en las infecciones del tracto urinario sintomáticas de las embarazadas, evaluando:

- Tasa de curación.

- Recurrencia.

- Amenaza de parto pretérmino.

- Ruptura prematura de membranas ovulares.

- UCI neonatal.

- Necesidad de cambiar antibióticos.

- Pirexia prolongada.

Antibióticos: Penicilinas (Ampicilina).

Cefalosporinas (Cefalotina, ceftriaxone).

Aminoglicósidos (Gentamicina).

Antimetabolitos (TrimetoprimSulfa).

Misceláneos (Nitrofurantoína).

Dosis: Simple o múltiple.

El tamaño de la muestra de los estudios evidencia que los tratamientos comparados son muy efectivos para curación, con pocos efectos colaterales. No hay diferencias evidentes entre los tratamientos en cuanto a la tasa de curación, recurrencia, trabajo de parto pretérmino, admisión a UCI, necesidad de cambio de antibióticos y pirexia prolongada.

Tendencias

- Al comparar pacientes hospitalizadas y ambulatorias la tendencia es a mejores resultados en trabajo de parto pretérmino, necesidad de cambio de antibióticos y pirexia prolongada en los pacientes ambulatorios.
- En la ruta de administración del tratamiento IV ó IV + vía oral, se observa una tendencia a mayor curación con el uso combinado de administración.
- Al comparar el uso de ceftriaxone IM o ampicilina + gentamicina la tendencia es a mayor curación con ceftriaxone IM.
- En cuanto al uso de ceftriaxone IM o Cefazolina IV la tendencia de la tasa de curación es mayor con el uso de ceftriaxone.
- Se evidenció mayor tendencia al cambio de antibióticos en los pacientes con cefazolina que los del grupo de ampicilina + gentamicina.
- No hay diferencias en los efectos adversos.

Es posible que los mejores resultados vistos en los pacientes ambulatorios se deban al azar, y no al tipo de intervención o tratamiento.

La síntesis del trabajo se resume en los siguientes aspectos:

- La dosis única es menos efectiva que el tratamiento durante tres o más días.
- Los betalactámicos deben darse por un tiempo superior a cinco días.
- El trimetoprim sulfonamida debe darse por tres días.
- Los efectos secundarios se incrementan al aumentar el tiempo de duración del tratamiento cuando se usan cefalosporinas.

2. Conclusiones

En la práctica:

- Todos los tratamientos usados mostraron unas altas tasas de curación con bajas complicaciones. No fue posible hallar diferencias significativas al comparar un tratamiento con el otro, por el número pequeño de pacientes.
- Es razonable escoger el tratamiento más simple y económico.

BIBLIOGRAFÍA

1. CREAMY Robert, RESNIK Robert. "Maternal-Fetal Medicine". 4 edition.
2. SCHWARCZ Ricardo L, DUVERGES Carlos, DÍAZ Angel, FESCINA Ricardo. "Obstetricia". 5 edición.
3. CABERO ROURA Luis. "Riesgo Elevado Obstétrico".
4. SMAILL F. "Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy". The Cochrane Library.
5. VILLAR J, LYNDON-ROCHELLE MT, GULMEZOGLU AM, ROGANTI A. "Duration of treatment for asymptomatic bacteriurias during pregnancy". The Cochrane Library.
6. VASQUEZ JC, VILLAR. "Treatment for symptomatic urinary tract infections during pregnancy". The Cochrane Library.
7. CONNOLLY Anna Marie, THORP John M. "Urinary tract infections in pregnancy". Urology Clinics of North America 1999;26:779-787.
8. MILLAR Lynnae K, COX Susan M. "Urinary tract infections complicating pregnancy". Infection Disease Clinics of North America 1997;11:13-27.
9. LOMANTO Antonio, LOMANTO Marcela, SÁNCHEZ Jacinto. "Infección urinaria gestacional". Revista Colombiana de Ginecología y Obstetricia 1994;45:101-106.
10. BACHMAN John W, HEISE Robert H, NAESSENS James, TIMMERMAN Mark G. "A Study of various test to detect asymptomatic urinary tract infections in an obstetrics population". JAMA 1993;270:1971-1974.
11. ANDRIOLE Vincent T, PATTERSON Thomas F. "Epidemiology, natural history and management of urinary tract infections in pregnancy". Medical Clinics of North America 1991;75:359-373.
12. PATTERSON Thomas F, ANDRIOLE Vincent. "Detection, significance and therapy of bacteriurias in pregnancy". Infection Disease Clinics of North America 1997;11:593-608.
13. WARREN John, ABRUTYN Elias, J.R.Hebel, JOHNSON James, SCHAEFFER A., STAMM W. "Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women". Clinical infections Diseases 1999;29:745-58.
14. YANKOWITZ Jerome, "Drug Therapy in Pregnancy". 3 edición. Págs. 5-33 y 63-73.
15. JAMES R, STEVEN G. "Clinical Obstetrics and Gynecology". 2002;45:59-72.
16. BRIGGS Gerald G., FREEMAN Roger, YAFFE Sumner. "Drugs in pregnancy and lactation". 5 edición.
17. HARRISON. Principios de medicina interna. 14 edición.
18. "Clinics in Obstetrics and Gynecology, gynecological urology". 1985;12.N.2.
19. "Antibiotic Use in Obstetrics and Gynecology". Sept. 1992;19 N3.
20. "Prenatal Diagnosis Antibiotic Use in Gynecology". Junio 1998;31 N2.
21. "Renal Disease in pregnancy". Junio 1985;28 N2.

TEMA 4

EVALUACIÓN CONSULTADA INFECCIÓN URINARIA EN EL EMBARAZO

1. En relación con la frecuencia de las bacteriurias sintomáticas es cierto:
 - a. Durante la gestación aumenta
 - b. Es menor durante la gestación
 - c. La frecuencia no se modifica a la de la población general
 - d. No se conocen datos al respecto

2. La búsqueda activa durante la gestación de bacteriurias asintomáticas está fundamentada en:
 - a. El incremento en el riesgo de desarrollar pielonefritis durante la gestación a partir de una bacteriuria
 - b. Para modificar uno de los factores de riesgo para parto pretérmino
 - c. Para disminuir en forma marcada la frecuencia de pielonefritis
 - d. Todas las anteriores

- 3.Cuál de los siguientes métodos de tamizaje se considera que es el más sensible:
 - a. Cilindros leucocitarios
 - b. Nitritos en orina
 - c. Citoquímico de orina
 - d. Gram y directo de orina

- 4.Cuál de los siguientes medicamentos es considerado de elección para el manejo de la bacteriuria asintomática durante la gestación:
 - a. Cefalosporinas
 - b. Gentamicina
 - c. Nitrofurantoina
 - d. Ciprofloxacina

5. En relación con la terapia antibiótica para la infección urinaria es cierto:
 - a. La dosis única es altamente efectiva durante la gestación
 - b. Las concentraciones séricas del antibiótico están aumentadas durante la gestación, por lo cual se debe disminuir la dosis
 - c. El tiempo promedio de tratamiento es 14 días
 - d. Sin tratamiento antibiótico el 75% de las bacteriurias persisten

IMPRESO POR RICMEL IMPRESORES
Noviembre de 2006
Bogotá, D. C. - Colombia