



ACADEMIA
NACIONAL DE
MEDICINA

COMITÉ DE
EVALUACIÓN
CLÍNICA
TERAPÉUTICA

Coordinador:

Luciano Domínguez Soto

José Luis Arredondo García
Jorge Alberto Castañón González
Luciano Domínguez Soto
Emilio García Procel
Julio Granados Arriola
Gerardo Guinto Balanzar
Luis Miguel Gutiérrez Robledo
Gerardo Heinze Martín
Enrique Hong Chong
Carlos Ibarra Pérez
Alberto Lifshitz Guinzberg
Armando Mansilla Olivares
Roberto Medina Santillán
Nahum Méndez Sánchez
Miguel Ángel Mercado Díaz
Manuel Morales Polanco
Jorge Moreno Aranda
Adalberto Mosqueda Taylor
Ricardo Plancarte Sánchez
Ma. Eugenia Ponce de León
Miguel Ángel Rodríguez Weber
Juan José Luis Sienna Monge
Manuel Sigfrido Rangel
Manuel Torres Zamora
Juan Urrusti Sanz
Juan Verdejo Paris

Boletín de Información Clínica Terapéutica®

VOL. XXII, NÚMERO 5 SEPTIEMBRE - OCTUBRE 2013

Contenido

Gota	1
Infecciones de vías aéreas superiores.....	3
Mecanismos de producción de la trombosis venosa encefálica	6

Gota

La Gota fue descrita por los egipcios en el año 2640 A.C., posteriormente Hipócrates describió su relación con la ingesta excesiva de alimentos y vino, así como la tendencia a presentarse con mayor frecuencia en hombres de edad “madura” y de recursos económicos holgados, por lo que la denominó “enfermedad de Reyes”. El primer uso registrado de la colchicina fue efectuado por el médico cristiano-bizantino Alejandro de Tralles en el siglo VI de nuestra era, y fue “redescubierta en el año 1763 por el barón Von Stoerk. En 1988 George Hitchings y Gertrude Elion recibieron el premio Nobel por el desarrollo del Alopurinol—entre otros fármacos-, un inhibidor de la enzima xantina oxidasa y uno de los grandes avances en el tratamiento de la gota.

En los humanos, el ácido úrico es el producto final del metabolismo de las purinas (adenina y guanina). A un pH de 7.4 y a una temperatura de 37°C, el urato monosódico—la forma iónica del ácido úrico-, predomina en el plasma y agua extracelular, incluyendo el líquido sinovial.

A pesar de que las purinas se sintetizan y degradan en todos los tejidos, los uratos solo se producen en tejidos que contienen la enzima xantina oxidasa, como el hígado y

el intestino delgado. La producción de uratos varía con el contenido de purinas en la dieta, la velocidad de biosíntesis, degradación y almacenamiento de las mismas. En condiciones normales, 75 % de la producción de uratos se elimina por el riñón y el resto por el intestino.

Las concentraciones séricas de ácido úrico en niños se encuentran alrededor de 3 a 4 mg/dl, éstas incrementarán en 1 a 2 mg/dl en los hombres durante la pubertad y también en las mujeres durante la menopausia.

Hiperuricemia: Se define como la concentración sérica de ácido úrico por arriba de 6.8 mg/dl, que es el límite de su solubilidad en suero. A concentraciones mayores, el riesgo de precipitación de uratos en forma de cristales de urato monosódico se incrementa, y con ello la posibilidad de desarrollar una **crisis de gota** al depositarse estos en una articulación y producir artritis aguda (dolor, enrojecimiento y aumento de volumen de la articulación afectada) fiebre y leucocitosis. La prevalencia de hiperuricemia se encuentra entre el 2.6 y 47 % dependiendo de la población adulta ambulatoria estudiada. Este porcentaje es aún mayor en pacientes hospitalizados. La hiperuricemia está directamente asociada con

los niveles de creatinina sérica, índice de masa corporal, edad, tensión arterial e ingesta de alcohol.

Existen muchas formas para clasificar a la hiperuricemia, por ejemplo, primaria (por errores innatos del metabolismo) o secundaria (a una enfermedad como leucemia, insuficiencia renal), transitoria (cambios agudos en el volumen circulatorio, cirugía, fármacos) o permanente etc. Pero desde el punto de vista clínico es útil clasificarla de acuerdo a la fisiopatología subyacente, o en otras palabras, si ésta es el resultado de un aumento en su producción, disminución en su excreción o una combinación de ambos.

La gota es una enfermedad metabólica que se caracteriza por un incremento en las concentraciones corporales de uratos con hiperuricemia sostenida, Afecta predominantemente a hombres en edad adulta, mujeres postmenopáusicas y adultos mayores. Se caracteriza desde el punto de vista clínico por episodios de artritis aguda o crónica secundaria al depósito de cristales de urato monosódico en articulaciones, tejido conectivo -formando tofos- e intersticio renal. La afección renal produce nefrolitiasis por ácido úrico y eventualmente insuficiencia renal. Desde el punto de vista clínico tiene tres fases: 1) Hiperuricemia asintomática, generalmente dura alrededor de 20 años y termina cuando el paciente presenta su primera crisis de artritis aguda o de nefrolitiasis. 2) Gota aguda e intercrítica y 3) Artritis crónica gotosa.

La prevalencia de gota en la población general varía del 2 al 15 %, con un claro incremento en las últimas décadas probablemente secundario a cambios en los hábitos de alimentación y a la epidemia de obesidad.

A pesar de su elevada prevalencia la gota con frecuencia no es identificada o tratada adecuadamente.

Al evaluar a un paciente con artritis aguda monoarticular de localización en el ортеjo mayor (podagra), pie, tobillo o rodilla (aunque puede afectar cualquier articulación) el interrogatorio es de la mayor importancia, ya que los antecedentes del paciente nos pueden dar las primeras pistas para establecer el diagnóstico de una crisis aguda de gota. Con frecuencia el paciente ya se conocía portador de gota, o hay antecedentes de ésta en la familia. En ocasiones existen antecedentes de cuadros de artritis aguda que remitieron espontáneamente o con analgésicos y nunca fueron investigados. En otros casos una ingesta “aguda” y reciente de alcohol y dieta rica en proteínas precede a la artritis aguda. En otras ocasiones al revisar la lista de indicaciones y medicamentos del paciente, sobre todo si se trata de un adulto mayor, podemos encontrar que el paciente suspendió la dieta baja en purinas o el tratamiento farmacológico de su hiperuricemia. Es importante mencionar que el antecedente de cólicos renales se encuentra entre el 10 y el 40 % de pacientes que presentan por primera ocasión una crisis de gota.

Debido a que la gota se asocia a obesidad, síndrome metabólico, diabetes, hipertensión arterial sistémica, insuficiencia cardiaca, hiperlipidemia, enfermedades

cardiovasculares, uso de diuréticos o ciclosporina y enfermedad renal, es importante sospechar la enfermedad en pacientes con estos diagnósticos durante la evaluación de un cuadro de artritis aguda; por otro lado, al establecer el diagnóstico de gota, es importante buscar la coexistencia de una de estas enfermedades en el paciente.

En general el diagnóstico de artritis aguda secundaria a gota es clínico, pero debido a la fiebre y leucocitosis concomitantes, y al hecho de que la artritis séptica es el principal diagnóstico diferencial en toda artritis aguda, ante la mínima sospecha de infección o duda diagnóstica, se deberá efectuar aspiración de líquido sinovial (artrocentesis diagnóstica) para la búsqueda y análisis de cristales bajo microscopía de luz polarizada, así como conteo celular y cultivo. Este estudio, que es el “estándar de oro” para el diagnóstico, determinará si el paciente tiene gota, artritis séptica, pseudogota (enfermedad por depósito de pirofosfato de calcio) o una combinación de estas.

Los niveles séricos de ácido úrico pueden ser normales o bajos al momento de una crisis de gota. Es importante distinguir si se trata de una crisis de gota o de pseudogota, pues aunque ambas se tratan de manera similar durante la crisis de artritis aguda, el manejo médico a largo plazo es diferente.

Un error frecuente es confundir el tratamiento médico de la crisis aguda de gota con el de la hiperuricemia. **No se debe modificar la dosis -en caso de estarla tomando durante la crisis de gota- ó administrar terapéutica “de novo” para disminuir los niveles séricos de ácido úrico mientras el paciente tenga signos o síntomas de inflamación, ya que esto solo reactivará y prolongará la crisis de gota.**

Las metas terapéuticas en el tratamiento de la gota son:

- 1.- Eliminar las crisis de gota lo más rápido y seguro que sea posible.
- 2.- Prevenir la recurrencia.
- 3.- Prevenir o revertir las complicaciones de la enfermedad que resultan de los depósitos de urato monosódico y cristales de ácido úrico en las articulaciones, riñón y otros sitios.
- 4.- Prevenir o revertir la comorbilidad asociada que exacerba la enfermedad como la hipertensión arterial, hipertrigliceridemia, obesidad etc.

Dependiendo de la comorbilidad asociada y de la posible interacción farmacológica con otros tratamientos que el paciente esté recibiendo, **la crisis aguda de gota se trata con analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), colchicina o esteroides (por vía oral o intraarticular).** Si el paciente ya tiene el diagnóstico establecido de gota, es de ayuda preguntarle que tratamiento recibió y como respondió a él durante la crisis de gota previa.

Por lo general, si el paciente no padece de nefropatía o enfermedad acidopéptica, no está recibiendo tratamiento con anticoagulantes y no tiene otra contraindicación, los AINES

son una buena alternativa, como por ejemplo 500 mg de naproxeno cada 12 h o indometacina 50 mg cada 8 h por dos días y posteriormente reducir la dosis gradualmente por varios días más. Otra alternativa es el ibuprofeno 600 a 800 mg cada 6 a 8 horas.

Una excelente alternativa es un tratamiento corto con colchicina, iniciando con 1 a 1.5 g como dosis “de ataque” y agregando 0.5 g una hora más tarde en aquellos pacientes que no tengan contraindicación para la ingesta de colchicina. Por su estrecho margen terapéutico, los efectos adversos de la colchicina son frecuentes e incluyen cólicos abdominales, náusea, vómito y en particular diarrea. Esta última adquiere gran relevancia en el adulto mayor que por su edad y el dolor generado por la artritis aguda en una extremidad inferior tiene limitaciones para movilizarse con rapidez.

En general, la mayoría de los autores no recomiendan el tratamiento farmacológico de la hiperuricemia hasta después del segundo ataque de gota -si es que este se presenta-, sobre todo si los niveles de ácido úrico están solo discretamente elevados y las concentraciones de ácido úrico en orina de 24 horas son normales. Por otro lado sí está indicado en todos los

casos en donde exista evidencia de tofos, urolitiasis o en los casos de gota crónica, ya que se ha demostrado que previene, y en algunos casos revierte, los depósitos de ácido úrico en los tejidos. Una vez iniciado el tratamiento con inhibidores de la xantina oxidasa o con uricosúricos (probenecid, sulfipirazona etc.), la meta terapéutica es mantener el ácido úrico entre 5 y 6 mg/dl.

Para evitar crisis recurrentes durante el inicio del tratamiento de la hiperuricemia, es recomendable administrar tratamiento profiláctico con AINES a dosis bajas o continuar con colchicina 0.5 mg cada 8, 12 o 24 horas, monitoreando toxicidad.

Este tratamiento profiláctico continuará por tres a seis meses más, una vez alcanzadas las metas terapéuticas del tratamiento de la hiperuricemia.

La hiperuricemia asintomática no se debe tratar con fármacos, sino buscar y tratar la causa subyacente (hipotiroidismo, uso de diuréticos etc.), lo que se logra en el 70 % de los casos con un adecuado interrogatorio y exploración física.



Infecciones de vías aéreas superiores

RESFRIADO COMÚN

El resfriado común es una enfermedad aguda, generalmente de etiología viral autolimitada, caracterizada por rinorrea, estornudos, irritación nasofaríngea, fiebre y cuyas complicaciones pueden ser variables.

Aproximadamente 30 – 40% son causados por Rhinovirus, pero también pueden participar: Adenovirus, Virus Parainfluenza, Coxackie, Echovirus, Influenza A y B, y *Mycoplasma pneumoniae*.

Epidemiología.

Se presenta principalmente en las edades extremas de la vida (infancia y adultos mayores), en período invernal, en condiciones de hacinamiento, en guarderías, internados, asilos y bajo condiciones de contaminación atmosférica.

Se transmite principalmente a través de gotitas de saliva (Flûgge), al toser, hablar o estornudar y también se transmite por contaminación de manos u objetos (fomites) contaminados con saliva de portadores o enfermos. Es frecuente la introducción del virus en las casas a través de los escolares, presentándose un 20% de casos secundarios.

En el 50% de los pacientes se obtiene el antecedente de

contacto con niños enfermos.

Patogenia.

El virus penetra al organismo a través de la mucosa nasal y/o conjuntival, donde ocurre su replicación local y la diseminación del virus por contigüidad produciendo daño en el epitelio respiratorio. Generalmente el virus permanece en faringe durante 1 semana, siendo los primeros 3 días los de mayor contagiosidad

Cuadro Clínico.

Los síntomas y signos usualmente observados son: congestión nasal, rinorrea, estornudos, tos seca, fiebre de grado variable, congestión faríngea y malestar general, su intensidad es variable y su duración generalmente es de 3 a 10 días.

En particular los casos relacionados con el virus de la influenza, suelen ser de aparición súbita, con fiebre elevada, temblores y escalofríos, cefalalgia, malestar general, mioartralgias, congestión nasal, tos seca, puede haber odinofagia y dolor abdominal.

Diagnóstico.

Se fundamenta en los datos clínicos; si no se complica se resuelve espontáneamente en 7 a 10 días, ya que se autolimita sin terapéutica específica. En los casos de etiología identi-

ficada como Virus de Influenza A H1N1 hay buena respuesta al tratamiento con Oseltamivir, si se inicia en las primeras 48 hrs. de evolución de la enfermedad.

Aunque estos cuadros se consideran padecimientos relativamente benignos pueden presentar complicaciones, principalmente por Infecciones bacterianas asociadas, como: otitis, sinusitis, bronquitis y neumonía, principalmente cuando ocurren en pacientes con edades en los extremos de la vida (niños pequeños y adultos mayores).

Se debe realizar diagnóstico diferencial con: rinitis alérgica, infecciones por *Streptococcus pyogenes* y etapas iniciales de: tosferina, sarampión, rubéola, varicela, etc.

Tratamiento.

El tratamiento suele ser “sintomático” y consiste en buena hidratación, reposo relativo, control de la temperatura por medios físicos, farmacológicos y aseos nasales en caso necesario. Resulta importante reconocer que **no existe utilidad ni indicación para tratamiento con antibióticos** y que la utilidad del uso de medicamentos antivirales como el “oseltamivir” solo se ha demostrado en algunos casos de infecciones por el virus de influenza (H1N1), en el resto su utilidad no ha sido bien documentada.

Prevención.

La mejor forma de prevenir la enfermedad y su contagio es el aislamiento de los pacientes sintomáticos y portadores del virus, permaneciendo en su domicilio (no acudir a: guardería, escuela, sitio de trabajo), además de tomar las medidas recomendadas en lo general, como cubrirse la boca al toser o estornudar, pero evitar hacerlo con las manos, realizar lavado de manos frecuente por parte del paciente y del personal que convive con él y evitar compartir cubiertos, etc. cuando estos no hayan sido debidamente lavados con agua y jabón.

FARINGOAMIGDALITIS.

Definición:

Es un proceso inflamatorio agudo de la faringe y sus amígdalas, de evolución habitualmente autolimitada y de etiología infecciosa: viral o bacteriana. En la actualidad se considera que en más del 50% de los casos es de origen viral y aproximadamente en el 20% no se consigue determinar el agente causal. En los menores de 3 años de edad, un porcentaje mayor al 90% es ocasionado por virus.

Resulta importante en los casos sospechosos descartar la etiología bacteriana por *Streptococcus pyogenes* para evitar las complicaciones supurativas (linfadenitis cervical, otitis media, sinusitis, mastoiditis, meningitis, neumonía, empiema, pericarditis, endocarditis) y las no supurativas (fiebre reumática y glomerulonefritis).

Epidemiología: La faringoamigdalitis tiene una distribución universal, afecta por igual a ambos sexos, principalmente en la edad escolar.

Cuadro clínico: Se presenta con mayor frecuencia en sujetos entre 4 y 12 años de edad, suele iniciarse de manera repentina con: fiebre (90%), cefalea (50%) y con menor frecuencia; dolor faríngeo, adenopatías cervicales ataque al estado general y puede llegar a presentarse disfagia y dolor abdominal.

En la etiología bacteriana es frecuente encontrar exudado faríngeo de tipo purulento y petequias en el paladar, sin embargo estos signos se pueden presentar también en la etiología viral, aunque con menor frecuencia.

Algunos datos clínicos que pueden orientar hacia etiología viral son: coriza, conjuntivitis, mialgias, diarrea, exantema, sin embargo ninguno de ellos es característico.

Estudios de laboratorio: la biometría hemática y la proteína C reactiva (PCR) son totalmente inespecíficos. Existen pruebas de laboratorio capaces de demostrar infección, como el cultivo del exudado faríngeo, con sensibilidad del 90-95%, la determinación de antiestreptolisina O, y otras como la aglutinación en látex, el inmunoensayo y la detección de DNA por quimiluminiscencia, sin embargo tienen poca utilidad práctica pues requieren de un tiempo variable para ofrecer los resultados.

Las pruebas rápidas para detección del antígeno tienen sensibilidad del 70 al 90%.

Los objetivos del tratamiento en la faringoamigdalitis causada por *Streptococcus beta hemolítico* del grupo “A” (EBHGA) son: mejorar los síntomas, limitar la infección, evitar complicaciones supurativas y no supurativas, además de disminuir el contagio.

Tratamiento:

El tratamiento recomendado sigue siendo: penicilina benzatínica 50,000 UI/kg/dosis única, ó penicilina V (vía oral) 100 000 UI/kg/d en 4 dosis durante 10 días.

En casos de alergia a la penicilina se recomienda el uso de macrólidos, como eritromicina 50 mg/kg/d en 4 dosis por 10 días, claritromicina 15 mg/kg/d en 2 dosis por 7 días, ó azitromicina 7.5 mg/kg/d en 1 dosis por 3 días.

OTITIS MEDIA.

La otitis media se considera una enfermedad que se presenta con mayor frecuencia en la niñez y tiene relevancia debido a las molestias que ocasiona, pero fundamentalmente a sus posibles complicaciones que adquieren especial relevancia.

Se considera la infección bacteriana más frecuente; durante el primer año de la vida aproximadamente el 60% de los niños presentan al menos un cuadro, mientras que al cumplir los 3 años de edad el 80% ya ha padecido esta infección.

En los Estados Unidos de Norteamérica genera 25 millones de consultas al año, de ellas entre el 30 y el 40% son consultas pediátricas. La mayor incidencia se presenta entre los 6 y los 18 meses de edad, y puede haber recurrencia de la infección,

principalmente debido a que en los menores de 2 años las trompas de Eustaquio son: cortas, anchas y horizontales, lo que facilita la estasis del material en su interior y con ello el riesgo de infección.

Clasificación.

Por el tiempo de evolución se clasifica en: otitis aguda (menos de 21 días), subaguda (entre 21 días y 3 meses) y crónica (más de 3 meses).

Por sus características clínicas se clasifica en: otitis media aguda, otitis media supurada, otitis media serosa, otitis media crónica con derrame y otitis media crónica supurada.

Epidemiología.

En los países desarrollados se presenta con mayor incidencia en temporada de verano y es más frecuente en niños que asisten a guardería, en los que presentan hipertrofia adenomigdalina o tienen anomalías anatómicas en la zona que facilitan la obstrucción, en aquellos con trastornos inmunológicos y también se ha mencionado la influencia de ambientes contaminados (contaminación ambiental).

Factores de Riesgo.

Se consideran factores de riesgo para presentar otitis: la edad, el uso prolongado, constante y no vigilado del biberón, la asistencia a guardería y los componentes alérgicos con manifestaciones en las vías respiratorias, la exposición frecuente a humo del tabaco, el antecedente de infección viral de vías respiratorias, la disfunción tubaria, las inmunodeficiencias y las malformaciones de las vías aéreas superiores.

Etiología.

Generalmente es de origen bacteriano, con aislamiento de 70% de patógenos en oído medio, pero puede presentarse como coinfección de un problema originalmente viral.

En la etiología viral los principales agentes asociados son: virus sincicial respiratorio (49%), parainfluenza tipos 1, 2 y 3 (13.6%), influenza A y B (12.9%), enterovirus (6.8%), rinovirus (6.8%), citomegalovirus (5%), adenovirus (4.8%), herpes simple (0.7%),

Si la etiología es bacteriana los cuadros agudos y subagudos se asocian con: *Streptococcus pneumoniae* (30-50%), *Haemophilus influenzae* no tipificable (20-30%), *Moraxella catarrhalis* (10-20%), *Streptococcus pyogenes* (5%), y sin aislamiento (20%).

La otitis crónica generalmente es causada por: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y por patógenos anaeróbicos.

Cuadro Clínico.

El síntoma más importante suele ser la otalgia, que en los niños pequeños se manifiesta como irritabilidad o llanto sin causa aparente; entre el 70 y el 90% de los casos se presenta fiebre de intensidad variable, puede haber rinorrea, tos, manipulación auricular, otorrea unilateral o bilateral, hiporexia y alteraciones del sueño.

A la exploración física se puede observar abombamiento e hiperemia de la membrana timpánica, niveles hidroaéreos a través de la membrana, y disminución de la movilidad (otoscopia neumática).

Tratamiento.

Existen guías para el tratamiento de la otitis mediante el uso de antibióticos, donde se toma en cuenta la historia natural de la enfermedad, la posibilidad de bacterias resistentes a penicilina (*S. pneumoniae*), la edad del paciente (principalmente en menores de 2 años), antecedentes de recurrencia, asistencia a guardería, uso previo de antimicrobianos.

Utilidad de Antibióticos.

El uso de antibióticos para el tratamiento de la otitis ha demostrado ser útil, acortando el período febril y otros síntomas (dolor), disminuyendo el riesgo de perforación timpánica y potencialmente reduciendo las complicaciones.

Tratamiento antibiótico:

NIÑOS	Amoxicilina 80-90 mg/Kg/día (3-4 dpos diarias)
	Amoxicilina 80-90 mg/Kg/día + Clavulanato 6.4 mg/Kg/día (3-4 dosis diarias)
ADULTOS	1.5-2 gr/día (3-4 dosis diarias)

Otras opciones de tratamiento antibiótico (**no son de primera elección**). Acetil cefuroxime, Cefdinir, Cepodoxine, Ceftriaxona.

Duración del tratamiento (Otitis aguda y subaguda): 7 a 10 días.

Tratamiento antibiótico en pacientes alérgicos a la penicilina: macrólidos (claritromicina, azitromicina).

¿A quienes dar tratamiento?

En diagnóstico de certeza se recomienda dar antibiótico a cualquier edad.

En casos dudosos y enfermedad severa dar antibiótico.

En casos dudosos en menores de 2 años se recomienda dar antibiótico.

En casos dudosos, en mayores de 2 años y enfermedad poco sintomática, se recomienda **observación sin antibiótico** y cambiar la decisión de acuerdo a la evolución del padecimiento.

Tratamiento de la otalgia:

La forma más efectiva y rápida de aliviar el dolor es la miringotomía (tiene resultados inmediatos); cuando no sea posible realizar la punción timpánica por el médico tratante se puede recurrir a medicación analgésica, como acetaminofén, ibuprofeno, etc.

Profilaxis.

Tomando en cuenta la etiología de la otitis, la aplicación de vacuna conjugada contra neumococo (Decavalente o

Trecevalente) y la aplicación anual de vacuna contra el virus de la influenza pueden ser útiles para prevenirla.

Complicaciones.

Oído medio: daño oscular, perforación de membrana timpánica, hipoacusia conductiva, parálisis facial, colesteatoma.

Oído interno: laberintitis, hipoacusia neurosensorial.

Hueso temporal: mastoiditis, petrositis, osteomielitis.

Intracraneanas: absceso cerebral - epidural o subdural, meningitis, hidrocefalia.



Mecanismos de producción de la trombosis venosa encefálica

ASPECTOS GENERALES

Dada la enorme frecuencia con la que un médico general atiende a mujeres embarazadas, el parto y el puerperio, y debido a que la trombosis venosa encefálica (TVEn) afecta con mayor frecuencia a este grupo específico de la población, consideramos de enorme interés, el que los médicos en general conozcan, tengan en mente y sospechen el diagnóstico con base en el cuadro clínico, en los antecedentes familiares y personales patológicos del paciente, así como en su contexto epidemiológico; evitando con ello, confundir un cuadro de trombosis venosa, con el de una enfermedad arterial cerebral, cuyo tratamiento, manejo y pronóstico con distintos.

Definición.- Esta entidad fue descrita por primera vez a principios del siglo XX como un proceso infeccioso del seno sagital superior, que provocaba déficit motor, crisis convulsivas, estado de coma y, finalmente, en una inmensa mayoría de los casos, la muerte; sin embargo, con los grandes avances tecnológicos y científicos de las últimas décadas, se ha logrado determinar que el proceso no es desencadenado por una infección, sino por la obstrucción al drenaje de las venas intracraneales y de los senos venosos del SNC, desencadenando incremento en la presión endocraneana, edema vasogénico e infartos venosos hemorrágicos. De tal manera que en la actualidad, a la TVEn se la considera como una entidad no infecciosa, que da lugar a distintas manifestaciones clínicas, cuya mortalidad disminuye cuando el diagnóstico se establece en las etapas más tempranas de la enfermedad.

Epidemiología.- No obstante que la TVEn también conocida como trombosis venosa cerebral puerperal es una entidad nosológica poco frecuente, representa entre el 15 y el 20% de los infartos cerebrales que se presentan durante la juventud, afectando especialmente a mujeres durante el embarazo y el puerperio; su tasa anual es de 3 a 4 por cada

millón de habitantes y su mortalidad general es del 5 al 30 %. Es más frecuente en la edad adulta y en el sexo femenino con una proporción de 3:1, considerando que durante el embarazo y el puerperio, el 50% de los casos de enfermedad vascular cerebral (EVC), tiene su origen en el territorio venoso.

En raras ocasiones se presenta en la población infantil, en especial durante el período perinatal, con una tasa aproximada de 0.67 casos por cada 100 000 habitantes por año; sin embargo, en los neonatos esta tasa llega a ser hasta de 2.6 casos por cada 100 000 habitantes por año, con una mortalidad menor al 10%; desafortunadamente, un 17 a un 79% de los casos en pediatría, presentan secuelas neurológicas que abarcan desde alteraciones motoras hasta problemas de naturaleza cognitiva.

Etiología.- Se han descrito una serie de factores de riesgo para el desarrollo de trombosis venosa, de la misma manera como sucede con la trombosis arterial, algunos de ellos comunes para ambas entidades nosológicas. La edad por ejemplo, es un factor de riesgo directamente proporcional para el desarrollo tanto de trombosis venosa como arterial; la circunferencia abdominal superior a los 100 cm, es otro factor de riesgo para el desarrollo de ambas entidades; mientras que en la mujer la obesidad, el tabaquismo y la hipertensión, son factores predictivos independientes del tromboembolismo pulmonar. La hipertrigliceridemia durante la posmenopausa en cambio, duplica el riesgo de tromboembolismo venoso. De la misma manera el síndrome metabólico, la diabetes *mellitus*, las hiperlipidemias en general y la hiperglicemia son factores de riesgo para el desarrollo de trombosis venosa profunda de origen desconocido. Otros factores predisponentes son los trastornos hemorreológicos durante el embarazo; el uso de anticonceptivos, la hiperglobulia, la deshidratación, el síndrome de plaquetas pegajosas (autosómico dominante) y los trastornos de la coagulación.

Por otro lado, existen una serie de factores de naturaleza molecular que son los que realmente propician el desarrollo de la trombosis venosa, como el incremento en los niveles del factor von Willebrand y de los factores VII, VIII y X de la coagulación, así como del fibrinógeno y de la proteína C; el déficit de antirombina III, o bien, la presencia de la mutación G20210A del factor V de Leiden y la protrombina; mientras que la hiperhomocisteinemia y la mutación C677T del gen de la metileno-tetrahidrofolato reductasa, se pueden considerar como factores etiológicos entre el 27 y el 43% de los casos. No obstante lo señalado con anterioridad, en un 25% de los pacientes no se logra establecer el diagnóstico etiológico, catalogándose al proceso como idiopático.

Patología.- Solo ocasionalmente se detecta hidrocefalia, a pesar del bloqueo en la reabsorción del fluido periencefálico, mientras que invariablemente se desarrolla edema cerebral intersticial. Se puede demostrar la aparición de coágulos localizados tanto en las venas cerebrales como en los senos venosos, con edema de la pared vascular y en la región perivascular intersticial. Además, hay infiltración intersticial de células sanguíneas y extravasación del tejido hemático; aunque también puede aparecer edema citotóxico con petequias que en ocasiones, producen enormes hematomas intra y extra-parenquimatosos. El proceso anterior culmina con el bloqueo al libre flujo sanguíneo capilar, desencadenando infarto del tejido nervioso localizado en la zona circunvecina al sistema venoso afectado.

MECANISMOS DE PRODUCCIÓN DE LA ENFERMEDAD

Las venas encefálicas se agrupan en un sistema venoso superficial que comprende a los senos sagitales y a las venas corticales que drenan la superficie de la corteza cerebral de ambos hemisferios y en sistema venoso profundo, que abarca a los senos lateral, recto y sigmoideo, permitiendo el drenaje de las venas corticales profundas. Ambas redes venosas desembocan en las venas yugulares que confluyen en la gran vena yugular interna.

Sobre este sistema venoso, ejerce una enorme influencia la función de dos grandes familias de moléculas de adhesión: 1. Las selectinas, que juegan un papel preponderante en el desarrollo de la TVEn mediante sus moléculas endotelial (E), plaquetaria (P) y leucocitaria (L); y 2. Las integrinas, que intervienen en la transducción de la señal transmembrana al encontrarse unidas a las proteínas del citoesqueleto. Cuando las selectinas se activan por diversos mecanismos durante el proceso inicial de la TVEn, se alteran los sistemas reológicos al adherirse los elementos formes de la sangre venosa entre sí, provocando flujos turbulentos y la adherencia incluso, de la pared venosa, colapsando el sistema de drenaje.

De la misma manera los síndromes de hiperviscosidad, así

como los estados de hipercoagulabilidad, están relacionados con la activación de las moléculas de adhesión y las proteínas de la coagulación. Sin embargo, curiosamente los mecanismos de la coagulación de la sangre en el sistema venoso difieren en algunos aspectos con relación al fenómeno que se presenta en el sistema arterial. Es en esta forma cómo la activación de las plaquetas en los ductos venosos pasa a un terreno secundario, mientras que las moléculas de adhesión y el factor X de la coagulación, adquieren una función preponderante en este sector de la circulación.

Finalmente, las alteraciones hemodinámicas que se presentan repercuten, en este caso, más que en el aporte de nutrientes a los tejidos, en el drenaje de los productos residuales de su metabolismo, cuya acumulación puede llegar a producir efectos tóxicos lo suficientemente severos, como para alterar el funcionamiento neuronal, actuar como un factor epigenético e inducir, finalmente, la muerte celular o bien desencadenar un estado apoptótico.

Cuando las células de epitelio alto que forman parte de la pared endotelial del sistema venoso encefálico expresan sobre su superficie a las moléculas de adhesión que las caracterizan, lentifican o detienen la migración de los granulocitos y contribuyen con la activación de algunos de los factores de la coagulación, como es el caso del factor X, promoviendo la formación de trombina y con ello, la aparición de coágulos sobre la superficie fosfolipídica de las células endoteliales. La obstrucción parcial o total que este fenómeno desencadena dentro del sistema venoso principia, por un lado, a reactivar los mecanismos que le dieron origen, perpetuando el evento fisiopatológico y por el otro, facilita que el contenido líquido comience a acumularse por detrás del sitio obstruido, distendiendo la pared venosa como resultado del incremento en la presión intravascular del vaso afectado. La presión hidrostática se eleva rápidamente y el contenido líquido de la sangre infiltra el intersticio de la pared, por lo que dependiendo de las presiones osmótica y oncótica que actúan entre el interior de las células de la pared venosa y su intersticio, estas células se deshidratan o se edematizan, contribuyendo en este último caso, a agravar el proceso obstructivo.

Inicialmente se internalizan las moléculas de adhesión y se activa el plasminógeno; mecanismos que tienden a contrarrestar la obstrucción de la luz del vaso sanguíneo, pero cuando las fuerzas se inclinan hacia la progresión de la obstrucción, el edema de la pared se acentúa y se inicia la extravasación de su contenido, incrementando paulatinamente la presión hidrostática del intersticio que rodea a los vasos sanguíneos en la región afectada. Este fenómeno tiende, a su vez, a vencer la presión intravenosa y obliterar a los vasos circundantes, tanto capilares venosos como arteriales. Las consecuencias son múltiples y de enorme gravedad. La presión parcial de CO₂ tiende a aumentar, los ácidos pirúvico y láctico se acumulan, se comienzan a formar cuerpos cetónicos y acetaldehído, se generan

moléculas inestables como radicales de distinto origen, se activa la β -oxidación y el pH local tiende a disminuir, incrementando la permeabilidad de la membrana de las células que forman parte del tejido circundante. En estas circunstancias, se origina eflujo celular de K^+ e influjo de Na^+ , lo que provoca despolarización de la membrana. Posteriormente, los cationes divalentes de Ca^{++} comienzan a fluir hacia el interior de la célula, alterando la función de la membrana mitocondrial tanto interna como externa, por lo que al no llevarse a cabo de una manera sistemática la fosforilación oxidativa disminuye el aporte de ATP para la función celular, perdiéndose la capacidad de la membrana para contener el protoplasma y sus organelos, cesando en este momento la función celular. En estas circunstancias, la lesión tisular permite que el tejido hemático abandone la luz de los vasos sanguíneos, infiltrando y produciendo enormes hematomas.

PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El diagnóstico clínico de esta entidad nosológica, cuando no se sospecha con base en su epidemiología y factores de riesgo es realmente difícil, dado que su presentación clínica es extremadamente variable. Sus manifestaciones pueden modificarse con la edad del paciente, el tiempo transcurrido entre el inicio del cuadro clínico y su admisión al hospital, la localización encefálica del fenómeno trombótico y la presencia o ausencia de lesión parenquimatosa; sin embargo, los signos y síntomas a los que con mayor frecuencia se enfrenta el clínico son dolor de cabeza, crisis convulsivas, diversos grados de déficit neurológico focalizado, alteraciones en la conciencia y edema de papila, ya sea en combinación o en forma aislada. De hecho, se han descrito cuatro grandes grupos de pacientes, considerando que el inicio del cuadro clínico puede ser agudo, subagudo e incluso crónico:

1. Hipertensión endocraneana aislada.- Frecuentemente se presenta en casos subagudos, pero puede manifestarse en casos agudos. La cefalea ocurre en el 90% de los casos con TVEn y en un 64% se describe como subaguda, la que al exacerbarse con la maniobra de Valsalva o con los cambios de posición de la cabeza y asociarse con alteraciones visuales y edema de papila, obliga al clínico a estudiarla de manera más profunda.

2. Alteraciones neurológicas focalizadas.- Debilidad muscular e incluso hemiparesia y afasia son signos que suelen presentarse hasta en el 44% de los casos, mientras que difícilmente se manifiestan alteraciones sensitivas.

3. Convulsiones.- Entre un 30 y un 40% de los casos, los pacientes pueden presentar crisis, tanto focales como generalizadas, sobre todo en los casos de trombosis del seno sagital o en aquellos en los que las venas corticales se encuentran involucradas en el proceso.

4. Encefalopatía.- Se presenta generalmente cuando el edema cerebral es extenso, con infartos venosos y hemorragia parenquimatosa.

FUNDAMENTO DIAGNÓSTICO Y MANEJO TERAPÉUTICO

Ante la sospecha de un proceso de esta naturaleza, con base en los datos epidemiológicos, los antecedentes familiares y el cuadro clínico de la o del paciente, el caso debe de ser enviado de inmediato para su diagnóstico y tratamiento a un hospital que cuente con un nivel tecnológico adecuado y especialistas expertos en la materia.

El estudio diagnóstico específico es la Imagen por Resonancia Magnética asociada a la Venografía por Tomografía Computarizada. Una vez confirmado el diagnóstico, el tratamiento de elección es la anticoagulación, ya sea con heparina no fraccionada, o bien con heparinas de bajo peso molecular, para posteriormente iniciar manejo con anticoagulantes orales como la warfarina y el rivaroxaban.

Solo se debe de insistir que en estos casos el uso de antiagregantes plaquetarios como la aspirina, el clopidogrel, el ticagrelor y otros, carece de justificación, por lo que ante el riesgo de los efectos colaterales que pueden producir, se encuentran relativamente contraindicados. Otras terapias, como la fibrinólisis y el cateterismo con la extracción del trombo, aún no han sido lo suficientemente valoradas. El papel de la cirugía en cambio, es de gran valor, sobre todo, ante las grandes hemorragias encefálicas.



Mesa Directiva 2013 - 2014

Dr. Enrique Ruelas Barajas
Presidente

Dr. Enrique Graue Wiechers
Vicepresidente

Dr. Javier Mancilla Ramírez
Secretario General

Dr. Germán E. Fajardo Dolci
Tesorero

Dra. Elsa Sarti Gutiérrez
Secretaria Adjunta

Editor

Dr. Juan Urrusti Sanz

Diseño y Formación

Luis Roberto Vidal Gómez

Impresión y Difusión

Germán Herrera Plata

Asistente Editorial

Enedina Cruz Jaimes

R.04-2007-062510263000-106

Boletín
I.C.T.
2013
Vol. XXII
No. 5