

VI Congreso Uruguayo de NEUROLOGÍA

2° Anuncio

2
0
1
7

11 – 13 de Noviembre
Parque de Vacaciones
UTE-ANTEL
Minas

VI CONGRESO URUGUAYO DE NEUROLOGIA

11 - 13 de Noviembre de 2017 / Parque de Vacaciones de UTE / Minas

COMITÉ ORGANIZADOR

Presidentes del Congreso

Dra. Patricia Braga

Prof. Agda. Neurología
Instituto de Neurología

Dra. Diana Yorio

Presidente
Sociedad de Neurología del Uruguay

Secretaría

Lic. Mirtha Rauch

Tesorera

Dra. María del Carmen de Mora

Vocales

Dra. Alicia Bogacz

Dr. Fabián Gómez

COMITÉ CIENTÍFICO

Prof. Agdo. **Dr. Carlos Ketozian**

Prof. Agdo. **Dr. Abayubá Perna**

Prof. **Dr. Humberto Prinzo**

Prof. Agdo. **Dr. Alejandro Scaramelli**

Prof. **Dra. Cristina Vázquez**

PREMIOS

* ROMÁN ARANA:

Hábitos de sueño en la adolescencia. Estudio epidemiológico en una población de liceales montevideanos.

Orellana C, Monti J.

Grupo docente de Instituto Crandon. Hospital de Clínicas. Montevideo-Uruguay.

* NEURÓLOGO DEL INTERIOR:

Mortalidad por epilepsia en Uruguay (1893-2014)

Rodríguez LE, Braga P

Instituto de Neurología. Hospital de Clínicas.
Facultad de Medicina. Universidad de la República, Montevideo-Uruguay.

* MARÍA DELIA BOTTINELLI:

Diez años del registro de la Unidad de ACV del Hospital de Clínicas

Gaye A, Brunet F, Albisu S, Camejo C, Rocha V

Instituto de Neurología. Hospital de Clínicas.
Facultad de Medicina. Universidad de la República, Montevideo-Uruguay

* VOTO DE LOS ASISTENTES:

Factores pronósticos de supervivencia en la Esclerosis Lateral Amiotrófica en Uruguay.

Legnani M, Perna A, Saona G, Vázquez C

Instituto de Neurología. Hospital de Clínicas.
Facultad de Medicina. Universidad de la República, Montevideo-Uruguay

MENCIONES

* TRABAJO NEUROLÓGICO:

Policlínica de Toxina Botulínica: experiencia del 1er año.

Sorondo N, Amarin I, Brunet F, Rivero S, Vázquez C

Instituto de Neurología. Hospital de Clínicas.
Facultad de Medicina. Universidad de la República, Montevideo-Uruguay

* NEURÓLOGO DEL INTERIOR:

Síndrome de Ricaldoni Pancoast Tobías: A 99 años de su descripción.

Arbildi M, Pebet M

* PATOLOGÍA CEREBROVASCULAR:

A propósito de los primeros 10 pacientes con ACV trombolizados en el Departamento de Florida.

Gómez F, Tarigo H, Cardozo A

Cooperativa Médica de Florida. ASSE Florida

Indice

EPILEPSIA

Trabajo 1-	Mortalidad por Epilepsia en Uruguay (1893-2014)	48
Trabajo 2-	Caracterización de la epilepsia de región parahipocampal	49
Trabajo 3-	Nueva clasificación de epilepsias 2017: ¿Qué aporta?	50
Trabajo 4-	Descargas periódicas. A propósito de cinco casos	51
Trabajo 5-	Aplicabilidad de la clasificación de crisis epiléptica 2017	52
Trabajo 6-	Aplicabilidad de un score predictor de crisis postoperatorias	53

VASCULARES

Trabajo 7-	A propósito de los primeros 10 pacientes con ACV trombolizados en el Departamento de Florida.	57
Trabajo 8-	Angiopatia proliferativa cerebral: a propósito de un caso	58
Trabajo 9-	Angiopatia amiloide inflamatoria: reporte de dos casos.....	59
Trabajo 10-	Ventrículo izquierdo no compactado (VINC) como causa inusual de ACV: presentación de dos casos.	60
Trabajo 11-	Diez años del Registro de la Unidad ACV Hospital de Clínicas.....	61
Trabajo 12-	Prevalencia y tipo de complicaciones médicas en pacientes que ingresan con diagnóstico de ACV en el Hospital Maciel. Datos preliminares.....	62
Trabajo 13-	Diseccción carotídea y síndrome regional de pares craneanos	63

NEUROMUSCULARES

Trabajo 14-	Factores pronósticos de supervivencia en la Esclerosis Lateral Amiotrófica en Uruguay.....	65
Trabajo 15-	Presentación de caso clínico enfermedad de Fabry.....	66
Trabajo 16-	"Split Hand" en la Esclerosis Lateral Amiotrófica. A propósito de un caso.	67

NEUROINFECTOLOGÍA

Trabajo 17-	Epidemiología de la Encefalitis-Meningoencefalitis en Hospital Maciel.....	69
Trabajo 18-	Meningitis tras anestesia espinal: reporte de un caso.....	70
Trabajo 19-	Enfermedad de Jakob-Creutzfeldt: a propósito de un caso clínico	71
Trabajo 20-	Cerebelitis aguda asociada a Neumopatía atípica: reporte de caso	72

TOXINA BOTULÍNICA

Trabajo 21-	Policlínica de Toxina Botulínica: experiencia del 1er año	75
Trabajo 22-	Tratamiento del hemiespasmio facial con toxina botulínica: serie de casos tratados.....	76
Trabajo 23-	Tratamiento de disautonomías con toxina botulínica: reporte de casos	77

CEFALEA

Trabajo 24-	Cefalea en Servicio de Emergencia del Hospital Maciel.....	79
-------------	--	----

NEUROPSICOLOGÍA

Trabajo 25-	Alexia fonológica en lesión frontal izquierda.....	81
Trabajo 26-	Presentación clínica, neurocognitiva e imagenológica de la atrofia multisistémica: análisis de tres casos.....	82

MISCELANEAS

Trabajo 27-	Fístula dural espinal: reporte de caso.....	84
Trabajo 28-	Mielinólisis central pontina por litio: presentación de caso clínico.....	86
Trabajo 29-	Vasculitis Primaria del Sistema Nervioso Central: Presentación de caso Clínico	87
Trabajo 30-	Síndrome de Ménière de origen autoinmune: Presentación Clínica inusual	88
Trabajo 31-	Síndrome de Ricaldoni Pancoast Tobias: A 99 años de su descripción	89
Trabajo 32-	Hábitos de Sueño en la Adolescencia Estudio Epidemiológico en una población de liceales montevideanos.....	90
Trabajo 33-	Lupus neuropsiquiátrico: revisión clínica.....	91

EPILEPSIA

Mortalidad por Epilepsia en Uruguay (1893-2014)

Dr. Luis E Rodríguez
Dra. Patricia Braga

Sección Epilepsia. Instituto de Neurología. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Montevideo-Uruguay.

Introducción: La epilepsia se asocia a un riesgo aumentado de muerte. Se han publicado escasos estudios epidemiológicos sobre mortalidad asociada a epilepsia en Latinoamérica.

Objetivos: Conocer la epidemiología de la mortalidad atribuida a epilepsia en Uruguay y sus tendencias temporales, en el período de 1893 a 2014.

Métodos: Se revisaron los registros gubernamentales de mortalidad disponibles según enfermedad, sexo y rangos etarios. Los datos poblacionales se obtuvieron de los Censos Nacionales o de estimaciones intercenso, según el Instituto Nacional de Estadística y Ministerio de Salud. Se calcularon tasas de mortalidad globales (GMR), tasas de mortalidad por epilepsia (EMR) y proporción de mortalidad atribuida a epilepsia (PMAE), para la población total y rangos de edad predefinidos. Para el período 1950-2010 se calcularon las tasas de mortalidad por epilepsia estandarizadas (SEMR) tomando como referencia la población mundial del año 2000.

Resultados: GMR fluctuó entre 7.70-17.83/1.000 habitantes/año. EMR varió entre 0,79-3,66/100.000 habitantes/año en todo el período 1893-2014, con un promedio de 1,81/100.000 habitantes/año. SEMR osciló entre 0,89-2,12/100.000 habitantes/año siendo en los años 1980 y 2005 máximo y mínimo respectivamente, con promedio de 1,46/100.000 habitantes/año. PMAE fluctuó entre 5.78-37.10/10.000 muertes/año, con promedio de 17.38/10.000 muertes/año. En el análisis por rangos etarios, la PMAE aumentó sostenidamente desde 1950 entre 1-39 años, y desde 1980 en menores de un año.

Conclusiones: Las tasas de mortalidad por epilepsia halladas concuerdan con datos internacionales. Aunque aplican las limitaciones de los estudios epidemiológicos basados en registros, estos registros permiten una visión histórica única. La Tasa de Mortalidad por epilepsia en Uruguay se mantuvo sin grandes fluctuaciones a lo largo de un siglo, independientemente de las diferentes clasificaciones internacionales de enfermedades y diferentes registros de certificados de defunción aplicados en el período 1893-2014.

Caracterización de la epilepsia de región parahipocampal

Dr. Juan R. Higgin

Dra. Patricia Braga

Dra. Graciela Falco

Dr. Rodrigo Moragues

Dra. Alicia Bogacz

Dr. Rodolfo Ferrando

Dr. Pablo Pereda

Dr. Alejandro Scaramelli

Programa de Cirugía de Epilepsia. Instituto de Neurología. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad de la República, Montevideo-Uruguay.

Objetivos: Describir las características electro-clínicas en pacientes con epilepsia refractaria asociada a lesiones de la región parahipocampal.

Métodos: Se realizó una revisión retrospectiva de las historias clínicas, registros video-EEG, SPECT y estudios neuropsicológicos de todos los pacientes completamente evaluados en el Programa de Cirugía de Epilepsia que presentaban en la resonancia magnética (RM) lesiones involucrando la región parahipocampal.

Resultados: Se incluyeron 9 pacientes (7F, 2M). Etiología: 3 displasia cortical focal, 3 tumores, 2 gliosis y 1 cavernoma. 6 pacientes refirieron auras: 3 epigástricas, 1 visuales, 1 pensamiento forzado y 1 paciente presentaba auras vegetativas, afectivas y gustativas. Todos presentaron crisis parciales complejas, 2 con fenómenos rotatorios; 2 asociaron signos tónicos bilaterales o hipermotores. El EEG interictal fue localizador en 7/9 casos. Un 33% mostró patrones ictales típicos del lóbulo temporal; otros patrones incluyeron inicio con atenuación generalizada del voltaje o ritmos lentos regionales, o bien propagación precoz y dominante a regiones frontales. Tres de cuatro SPECT ictales obtenidos localizaron al lóbulo temporal patológico. Todos los adultos con lesiones en parahipocampo izquierdo presentaban alteraciones del lenguaje en el estudio neuropsicológico.

Discusión y Conclusiones: Una tercera parte de los pacientes con lesiones parahipocampales tuvieron presentaciones electroclínicas típicas de epilepsia temporal mesial. Semiología y patrones EEG ictales atípicos para epilepsia del lóbulo temporal pueden asociarse a un origen parahipocampal, siendo el EEG interictal y la revisión cuidadosa de la RM la clave diagnóstica. En lesiones parahipocampales izquierdas el compromiso del lenguaje es frecuente y puede limitar la estrategia quirúrgica.

Nueva clasificación de epilepsias 2017: ¿Qué aporta?

Dr. Andrés Bertinat
Dra. Mariana Legnani
Dr. Juan R. Higgin
Dr. Federico Preve
Dra. E. Demichelis
Dra. Patricia Braga
Dra. Alicia Bogacz
Dr. Alejandro Scaramelli

Sección Epilepsia. Instituto de Neurología. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Montevideo – Uruguay.

Introducción: En 2017 ILAE publica una nueva clasificación de epilepsias con el objetivo de integrar los nuevos conocimientos sobre las epilepsias así como sus mecanismos, desde la última clasificación aprobada en 1989, e introducir algunos cambios en la nomenclatura.

Objetivos: Comparar en términos de aplicación clínica, las clasificaciones de epilepsias de ILAE, 1989 y 2017.

Metodología: Se incluyeron 90 pacientes de la Policlínica de Epilepsia del Instituto de Neurología, procediéndose a la revisión de sus fichas clínicas protocolizadas. Se registró el diagnóstico de tipo de epilepsia según la clasificación de ILAE 1989, que constaba en su ficha clínica. Se aplicó la Clasificación ILAE 2017 según los criterios publicados.

Resultados: La aplicación de la nueva clasificación fue considerada sencilla. Existió una correlación clara en la mayoría de las categorías, con el cambio correspondiente de nomenclatura. El cambio más frecuente fue de epilepsia focal sintomática a epilepsia focal estructural. Los cambios más significativos se objetivaron en las categorías de epilepsias generalizadas idiopáticas y focales critpogenéticas, en que un 30% y un 12.5% respectivamente se reclasificaron como epilepsia de tipo desconocido. Un caso se clasificó en la nueva categoría de epilepsia focal y generalizada combinada.

Conclusiones: La Clasificación de Epilepsias 2017 es fácil de aplicar. La nueva categoría de epilepsia focal estructural identifica un grupo de pacientes posibles candidatos a tratamiento quirúrgico. La aplicación de la nueva clasificación podría facilitar la agrupación de casos con diagnóstico incierto, con implicancias en el seguimiento.

Descargas periódicas. A propósito de cinco casos

**Dr. Heber Jochen
Hackembruch Tejera
Dr. José Luis Ardanaz**

Departamento de Neurofisiología. Instituto de Neurología. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Montevideo – Uruguay.

Introducción: Las descargas periódicas son comunes en las unidades de cuidados intensivos (CTI). Son grafo-elementos que adquieren una forma epileptiforme y su interpretación debe ser muy cuidadosa en cada escenario clínico.

Se definen como la repetición de una forma de onda de morfología y duración uniforme, con un intervalo entre ambas descargas regular o cuasi regular. A la descarga y su intervalo se lo denomina ciclo, cada ciclo se repite, pudiendo variar en su longitud, pero menos de un 50% de un ciclo al siguiente y en la mayoría (> 50%) de los pares de ciclos.

Las descargas puede adquirir la morfología de ondas lentas, puntas o espículas. Seguidas o no de una onda lenta. Dichas formas de ondas no deben tener más de tres fases y la descarga no debe durar más de 0,5 segundos (lo opuesto a una salva).

Pueden clasificarse según su distribución como descargas periódicas lateralizadas, bilaterales e independientes o generalizadas. También se describen las descargas periódicas inducidas por el estímulo.

Casos clínicos:

1. Masculino de 45 años. AP de epilepsia sintomática. En tratamiento con anti epilépticos en forma irregular. Ingresa por un cuadro de alteración de la vigilia sin movimientos anormales. Se plantea un estado de mal no convulsivo. Presenta una actividad periódica de distribución generalizada (GPD).
2. Femenino de 76 años. Presenta un cuadro de neumonía grave, con un paro cardio - respiratorio que se reanima. Presenta una actividad periódica de distribución generalizada (GPD).
3. Femenino de 61 años. ACV hemodinamico en un posoperatorio de colecistitis. Trastorno de vigilia, clonias en hemicuerpo izquierdo. Status no convulsivo y ulterior actividad periódica lateralizada (PLD).
4. Femenino de 20 años. Encefalopatía probablemente infecciosa. Hidrocefalia. Status no convulsivo y ulterior actividad periodica lateralizada (PLD).
5. Femenino de 77 años. Hematoma en cerebelo y dos pequeños lobares parietales. Secundarios a discrasia por anticoagulante. Se corrige crisis. Sin movimientos anormales. En coma. Instala l. renal aguda. Actividad periódica de distribución generalizada (GPD).

Conclusiones: Las descargas periódicas son un reto para el neurofisiólogo no solo en su identificación si no, en su interpretación o significado clínico ya que no siempre se correlacionan con crisis o estatus epiléptico.

Aplicabilidad de la clasificación de crisis epiléptica 2017

Dra. Mariana Legnani
Dr. Andrés Bertinat
Dr. Juan Ramón Higgin
Dr. Federico Preve
Dr. Rodrigo Decima
Dra. Patricia Braga
Dra. Alicia Bogacz
Dr. Alejandro Scaramelli

Sección Epilepsia. Instituto de Neurología. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Montevideo - Uruguay

Introducción: En 2017 ILAE publica una nueva clasificación de crisis epilépticas con el objetivo de agregar categorías que no estaban presentes en la clasificación de 1981 y modificar la nomenclatura a términos considerados más claros.

Objetivos: Comparar, en términos de aplicación clínica, las clasificaciones de crisis epilépticas de 1981 y 2017.

Metodología: Se incluyeron 90 pacientes consecutivos de la Policlínica de Epilepsia del Instituto de Neurología, procediéndose a la revisión de sus fichas clínicas protocolizadas. En base a la descripción de las crisis registradas se clasificaron las mismas según las Clasificaciones ILAE 1981 y 2017. Ante dificultades se buscó el consenso para aplicar la nueva clasificación.

Resultados: No hubo dificultades mayores en la aplicación de la nueva clasificación de crisis epilépticas. Para las crisis focales (motoras, sensitivo-sensoriales, etc.) encontramos que en la nueva clasificación se requiere el uso de descriptores para aportar la información semiológica de valor potencialmente localizador. La reclasificación de las crisis parciales complejas a crisis focales no conscientes con inicio motor o no motor, nos permitió incluir elementos de valor topografiador, aunque se perdió la secuencia cronológica del trastorno de conciencia. El uso del término "evolución a crisis bilateral" para las generalizaciones secundarias (1981), sustituyó el agregado de un nuevo tipo de crisis en esos pacientes. Entre un 12-37% de las crisis generalizadas fue reclasificada como de inicio incierto.

Conclusiones: En esta experiencia piloto destacamos como fortalezas de la nueva clasificación su sencillez y el rol potencial de la categoría de "inicio desconocido" en evitar una categorización forzada que puede redundar en conclusiones diagnósticas y decisiones terapéuticas perjudiciales para el paciente. Como limitaciones, la necesidad del uso de descriptores para no perder información clínica de valor topografiador.

Aplicabilidad de un score predictor de crisis postoperatorias

Dra. Patricia Braga
Dr. Rodrigo Moragues
Dra. Alicia Bogacz

Programa de Cirugía de Epilepsia. Instituto de Neurología. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Montevideo- Uruguay.

Introducción: La predicción de la evolución postoperatoria en pacientes con epilepsia refractaria es clave para el asesoramiento clínico y para jerarquizar la asignación institucional de recursos.

Objetivo: explorar la confiabilidad del “score de libertad de crisis” (SFS) recientemente descrito (García C et al, 2015) y su aplicabilidad en pacientes de un Programa de Cirugía de Epilepsia en desarrollo.

Metodología: Se revisaron retrospectivamente los datos necesarios para calcular el SFS: historia de CTCG recurrentes, duración de la epilepsia, frecuencia de crisis y Resonancia Magnética, en los pacientes operados en nuestro Programa de Cirugía de Epilepsia, excluyendo las hemisferectomías. Se asignaron los puntajes según el trabajo original (Tabla 1).

Cálculo de SFS	SÍ	NO
Resonancia Magnética encefálica normal	0	1
Frecuencia de crisis > 20/mes	0	1
Duración de la epilepsia > 5 años	0	1
Historia de CTCG recurrentes	0	1
Puntaje total		

Tabla 1. Variables y asignación de puntajes para la conformación del SFS (García C et al, 2015)

Calculamos la proporción de casos libres de crisis al último seguimiento, para cada valor SFS. Se exploró el peso de cada factor predictor en el score final mediante regresión logística multinomial.

Resultados: Se incluyeron 58 pacientes (46% hombres), edad media 33.9 (4-76) años a la cirugía, con tiempo de seguimiento 0.16 - 16.3 años. Las variables demográficas se muestran en la Tabla 2. La etiología más frecuente fue la esclerosis hipocampal (64%) (Figura 1).

Para la construcción del score SFS, las variables se distribuyeron en nuestra población de la siguiente forma:

Variable SFS	SÍ	NO
Historia de crisis tónico clónicas generalizadas recurrentes	40	18
Duración de la epilepsia mayor a 5 años	53	5
Frecuencia de crisis mayor o igual a 20/mes	12	46
Estudio de Resonancia Magnética Encefálica normal	2	56

Variable	Población del Centro de Epilepsia, Cleveland Clinic Foundation (n=466)	Población del Programa Cirugía de Epilepsia, H Clínicas Montevideo(n=58)
Sexo masculino /femenino	244 (52%) / 222 (48%)	27 (46%) / 31 (54%)
Edad al debut (x, rango)	11.7 (0-64)	12.4 (0-50)
Edad a la cirugía (x, rango)	26.2 (0.2-69)	33.9 (4-76)
Frecuencia de crisis/mes (x, rango)	91.7 (0-3600)	17.6 (1.5-90)
Seguimiento (x, rango)	4.3 (0.5-15.7)	5.5 (0.16-16.3)
Epilepsia lóbulo temporal	177 (38%)	51 (88%)

Epilepsia lóbulo frontal	158 (34%)	3 (5%)
Epilepsia cuadrante posterior	131 (28%)	2 (3.5%)
Más de una lesión o multilobar		2 (3.5%)

Tabla 2. Comparación de las características de nuestra población y de la población original de validación del SFS.

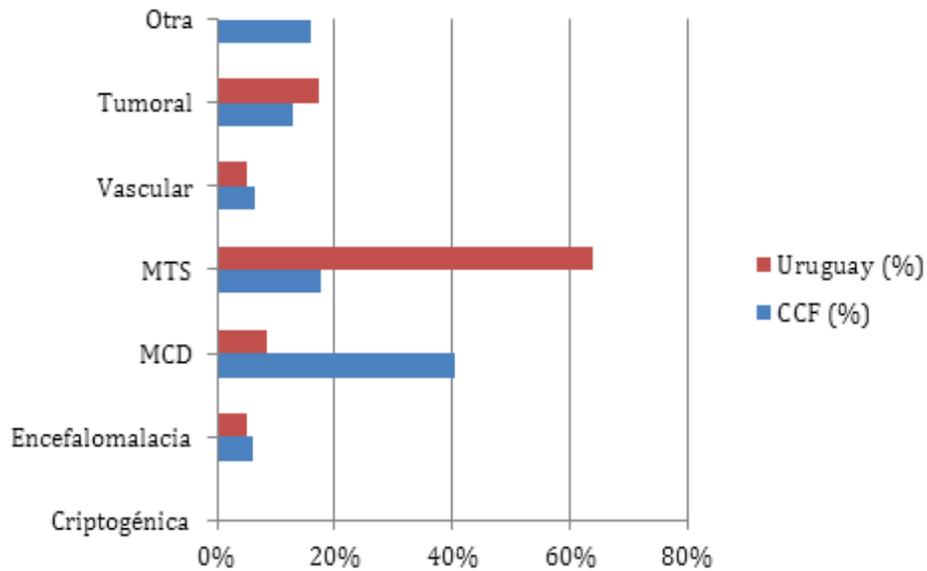


Figura 1. Distribución de la población en estudio según categorías etiológicas, y en comparación con la distribución de la población original de validación del SFS.

La distribución de la población en grupos según el score preoperatorio SFS evidenció un predominio de pacientes con score de 2, como se muestra en la Figura 2.

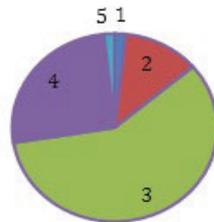


Figura 2. Distribución de pacientes según SFS en nuestra población.

En cuanto a la correlación pronóstica, al último seguimiento disponible, 29% de los pacientes con score SFS 1 estaba libre de crisis, 56% con SFS 2, 81% con SFS 3-4. El único paciente con score SFS 0 persistía con crisis (Figura 3). Se destaca una relación directamente proporcional entre SFS y probabilidad de libertad de crisis.

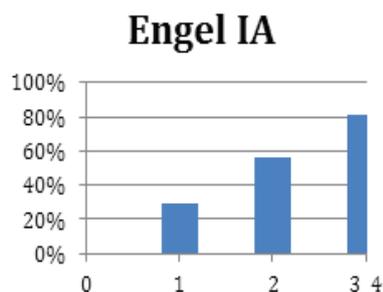


Figura 3. Distribución de los pacientes libres de crisis al último seguimiento disponible (clase de Engel IA) según el score preoperatorio calculado SFS.

En el análisis multivariado, la duración de la epilepsia y la RM no tuvieron impacto en el score (Figura 4), ya que sus valores fueron prácticamente homogéneos en nuestra población, con prolongada duración de la epilepsia al momento de la cirugía y mayoritariamente lesionales.

Likelihood Ratio Tests				
Effect	Model Fitting Criteria	Likelihood Ratio Tests		
	-2 Log Likelihood of Reduced Model	Chi-Square	df	Sig.
Intercept	91,962a	,000	0	.
DURATION	77,923b	.	4	.
GTCS	2286,274b	2194,312	4	,000
SZFREQ	1875,166b	1783,204	4	,000
MRI	30,575b	.	4	.

Figura 4. Resultado del análisis de regresión logística (SPSS, versión 11.5) para el score de libertad de crisis (SFS), incluyendo en el modelo las diferentes variables que constituyen el mismo.

Discusión y Conclusiones: Aunque la serie es pequeña, ofrece la oportunidad de evaluar el SFS en una población no-seleccionada de candidatos quirúrgicos cualitativamente diferente a la serie original. El rol de algunos factores predictores no pudo verificarse debido al sesgo muestral (mayoritariamente lesional y con marcada demora en el acceso a la cirugía). De todas formas se verifica la asociación entre SFS y probabilidad de libertad de crisis postoperatorias. El SFS es de fácil aplicación y confiable en un Programa de Cirugía de Epilepsia en desarrollo.

VASCULARES

A propósito de los primeros 10 pacientes con ACV trombolizados en el Departamento de Florida.

Dr. Fabián Gómez
Dr. Hugo Tarigo
Dra. Adriana Cardozo

Cooperativa Médica de Florida. ASSE Florida

Introducción: El ataque cerebrovascular (ACV) constituye un problema de salud pública con alta morbimortalidad, siendo la trombolisis intravenosa con activador tisular recombinante del plasminógeno (r-TPA) un tratamiento con indicación de evidencia IA específico en la fase aguda, que disminuye las secuelas a largo plazo.

Objetivos: Describir una serie de pacientes con ACV isquémico provenientes del sector de salud público y privado tratados con rTPA en el Departamento de Florida.

Metodología: Estudio descriptivo de pacientes trombolizados (10) desde 2015-2016 provenientes de la Cooperativa Médica de Florida y ASSE. Se utilizaron las clasificaciones de Oxfordshire, severidad con escala de NIHSS, etiológica por TOAST. Al ingreso se realizaron TAC de cráneo, glicemia, hemograma y crisis, se utilizó una dosis de r-TPA fue de 0,9 mg/kg, previo consentimiento informado.

Resultados: El rango de edades fue de 51-78 años, excepto una de 26 años, predominó del sexo femenino con 6 mujeres (60%) y 4 hombres (40%). La procedencia fue 60% de COMEF y un 40% de ASSE. Clínicamente se presentaron como infarto parcial de la circulación anterior (PACI) 4 pacientes (40%), infarto lacunar (LACI) 3 pacientes (30%), e infarto total de la circulación anterior (TACI) 3 pacientes (30%).

El NIHSS promedio al ingreso fue de 11 puntos (5-19p) y 3 puntos (0-19p) a las 24 horas.

La etiopatogenia en el 40% fue de origen cardioembólico, 30% aterotrombóticos, 20% lacunar y un 10% indeterminado por estudios negativos.

El tiempo síntoma-aguja osciló entre 1-4 hs siendo el promedio de los mismos 1,5 hs.

Existieron dos pacientes con sangrado a forma de transformación hemorrágica leve.

Sexo	Edad	OXFORD	PROCEDENCIA	NIHSS ingreso	Tiempo síntoma aguja	TOAST	NIHSS 24 hs	Sangrado
1-SF	58	LACI	COMEF	5p	3hs	lacunar	0p	no
2-SM	51	PACI	COMEF	8p	1hs	cardioembólico	3p	no
3-SF	26	TACI	ASSE	12p	1,5 hs	Indeterminado neg	3p	no
4-SF	47	LACI	ASSE	7p	4hs	lacunar	1p	no
5-SF	78	TACI	COMEF	19p	1hs	cardioembólico	8p	no
6-SM	70	PACI	COMEF	13p	1hs	aterotrombótico	10p	no
7-SF	73	TACI	COMEF	17p	1,5hs	cardioembólico	15p	si
8-SF	53	PACI	ASSE	8p	2hs	aterotrombótico	2p	no
9-SM	77	PACI	COMEF	11p	3hs	cardioembólico	11p	si
10-SM	72	LACI	ASSE	6p	2hs	aterotrombótico	0p	no

Conclusiones: Desde la instauración del tratamiento trombolítico en 2015 en Florida ha cambiado la historia natural de los ACV isquémicos. Los tiempos síntoma-aguja han sido menores a los reportados seguramente por las cortas distancias en el departamento. El beneficio sobre el NIHSS fue claramente significativo, con una tasa de sangrados similar a los reportados en la literatura.

Angiopatía proliferativa cerebral: a propósito de un caso

Dr. Fabián Gómez
Dr. Fernando Martínez
Dra. Alejandra Jaime

Cooperativa Médica de Florida. Cooperativa Médica de Canelones. Cátedra de Neurocirugía - Instituto de Neurología, Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Centro de Diagnóstico e Intervencionismo Vascular (CEDIVA)

Introducción: La angiopatía proliferativa cerebral (APC) es una entidad vascular distinta de las malformaciones arterio-venosas (MAV) clásicas, caracterizada por una red de vasos con parénquima cerebral normal entre los vasos anormales. Su etiología es desconocida y su patogénesis es debida a la proliferación endotelial y angiogénesis. Presenta una predilección por el sexo femenino en una proporción de 2:1, una media de edad de 20 años. Clínicamente se manifiesta como déficits neurológicos progresivos, crisis convulsivas y cefalea, siendo la hemorragia excepcional.

Objetivo: Reportar un caso clínico de una forma poco frecuente de sangrado intracraneano en una paciente joven con malformación vascular difusa diferente a la MAV clásica.

Metodología: Descripción de un caso clínico poco frecuente, con una revisión bibliográfica del tema en diferente base de datos como PUBMED, LILACS, MEDLINE y EMBASE.

Caso clínico: Paciente de 24 años, sexo femenino, es admitida en emergencia por cuadro de instalación brusca de cefalea hemicraneal izquierda pulsátil, acompañada de vómitos y posterior pérdida de conocimiento, presentando al examen pupilas mióticas bilaterales y elementos de irritación meníngea. Se realizó tomografía de cráneo que evidenció hematoma gangliobasal izquierdo abierto al sistema ventricular con hemorragia intraventricular. Arteriografía de 4 vasos de destino encefálico que evidencia a nivel de carótida izquierda vasculopatía a nivel gangliobasal, a predominio de pequeños vasos, difusa y plexiforme que determina en ese sector una insuficiencia circulatoria leve, con múltiples arterias aferentes perforantes de ACA y ACM, sin una arteria dominante clara. Se observa angioectasia capilar, con vasos finos displásicos, arrosariados, que también se constatan en el sector distal de ambas arterias, compatible con una malformación vascular de tipo proliferativa o angiopatía proliferativa cerebral. Se realizó tratamiento médico conservador dada la topografía en área elocuente de dicha proliferación y su arquitectura vascular compleja.

Conclusiones: Es importante el reconocimiento de la APC como causa poco frecuente de sangrado intracraneano diferente a las clásicas malformaciones arterio-venosas, dado el diferente abordaje terapéutico en estas, por la presencia de parénquima sano entre los vasos proliferantes.

Angiopatía amiloide inflamatoria: reporte de dos casos

Dra. Florencia Brunet
Dr. Martín Collares
Dra. Mercedes Chiessa
Dr. Andrés Gaye

Instituto de Neurología. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad de la República, Montevideo-Uruguay

Introducción: La angiopatía amiloide cerebral inflamatoria (AACI) compromete las arterias leptomeníngicas y corticales. Incluye entidades clínica e imagenológicamente similares: AAC asociada a angeítis granulomatosa y AAC asociada a Infiltrado linfocítico perivascular. El diagnóstico probable se basa en la clínica e imagen por resonancia magnética (RM); secuencias flair, eco gradiente, susceptibilidad magnética y difusión. Suelen responder a terapia inmunosupresora.

Objetivo: Describir dos casos de AACI, características clínicas, imagenológicas y respuesta a tratamiento corticoideo.

Casos clínicos: CASO 1. Sexo masculino 78 años. Cuadro de 3 semanas de alteraciones conductuales, declinación funcional con dependencia total, crisis parciales con alteración de conciencia y episodios de focalidad transitoria. Examen: Confuso. Síndrome tónico frontal, hemiparesia derecha, disartria, marcha apráxica. No fiebre. RM: Hiperintensidad sustancia blanca a predominio subcortical parietal izquierda con efecto de masa y realce leptomeníngico, microbleeds cortico-subcorticales. Rutinas normales. EEG: actividad epileptogénica parietal izquierda. Con planteo de AACI se inició tratamiento con metilprednisolona 1g día/5 días y luego prednisona vo; mejoría del deterioro cognitivo, crisis epilépticas y marcha. CASO 2. Sexo femenino. 75 años, ACV hemorrágico lobar. Historia de 2 meses crisis parciales con alteración de conciencia y automatismos. Dependencia total para ABVD, declinación en 6 semanas. Examen: Vigil. Confusa, síndrome piramidal de hemicuerpo derecho. RM: Hiperintensidad difusa de la sustancia blanca a predominio posterior, microbleeds corticales bilaterales. Secuela hematoma parietal derecho. Rutinas normales. EEG: Sin actividad epileptogénica. Con planteo de AACI se inició tratamiento con metilprednisolona a iguales dosis que caso anterior con buena respuesta, franca mejoría en lo funcional sin crisis.

Conclusiones: Formando parte del espectro de AAC, la AACI debe pensarse en pacientes añosos, con deterioro cognitivo rápidamente progresivo, crisis epilépticas y focalidad neurológica. La RM es un método sensible para el diagnóstico. El diagnóstico precoz importa ya que el tratamiento con inmunosupresores mejora el pronóstico.

Ventrículo izquierdo no compactado (VINC) como causa inhabitual de ACV: presentación de dos casos.

Dra. Florencia Brunet
Dra. Mariana Legnani
Dr. Andrés Gaye

Instituto de Neurología. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad de la República, Montevideo-Uruguay

Introducción: La presencia de VINC se debe a una miocardiopatía esponjiforme congénita, genéticamente heterogénea, incluida entre miocardiopatías “no clasificadas”. Se caracteriza por presencia de trabéculas prominentes en VI, con recesos profundos intertrabeculares y miocardio con dos capas: compactada y no compactada. Prevalencia de 0,26% de la población. Como condiciones asociadas se describen: otras formas de miocardiopatía y enfermedades neuromusculares. Se asocia a ACV en 6%. La ecocardiografía es el examen diagnóstico.

Objetivo: Describir dos casos clínicos de pacientes con ACV isquémico asociado a VINC, atendidos en la UACV del Hospital de Clínicas.

Casos clínicos:

Caso 1: Sexo masculino 75 años. Instala cuadro brusco de afasia, hipoestesia y déficit visual a derecha. NIHSS 10. Angio TC Cráneo: oclusión M2 izquierda. Se realiza r-TPA intravenoso, TC control isquemia en ínsula. ETT: VI dilatado con alteraciones sectoriales, aumento del trabeculado, compatible con VINC. FEVI 35%. ECG: RS 85 cpm. BRI. Ecodoppler sin alteraciones. Resonancia cardíaca: hipertrabeculación anterior, relación VINC/VIC de 2,5. Secuencias de realce tardío y perfusión normal. Al alta NIHSS 0. Se indicó anticoagulación con warfarina.

Caso 2: Sexo masculino 44 años. HTA, dislipémico, alcoholista, cardiopatía isquémica. Adicción cocaína. Instala en forma brusca vértigo, alteración en la marcha y lateropulsión. Al ingreso NIHSS 2. TC Cráneo: lesiones secuelares. ECG RS 79 cpm. ETT: FEVI 14%, VINC. Ecodoppler: sin alteraciones. VIH y VDRL negativo. NIHSS al alta 0. Se inicia anticoagulación con warfarina. Conclusión: Ambos se comportaron como infarto de rama. Se destaca que el ACV fue la primera manifestación clínica de su enfermedad. La miocardiopatía NC es una entidad a tener en cuenta en el diagnóstico etiológico de pacientes con ACV que asocian un cuadro de insuficiencia cardíaca y/o taquiarritmia. El reconocimiento de la misma tiene indicación de anticoagulación así como el estudio de familiares de primer grado con ecocardiograma y eventual screening genético.

Diez años del Registro de la Unidad ACV Hospital de Clínicas

Dr. Andrés Gaye
Dra. Florencia Brunet
Dra. Silvana Albisu
Dra. Claudia Camejo
Dra. Valeria Rocha

Instituto de Neurología. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad de la República, Montevideo-Uruguay

Introducción: El ACV es una de las principales causas de muerte y discapacidad. La Unidad de ACV (UACV) del Hospital de Clínicas (HC) lleva un registro continuo de pacientes hace 10 años. Su análisis permite conocer mejor la patología y generar de estrategias para mejorar su atención.

Objetivo: Describir las principales variables clínico, paraclínicas y terapéuticas de los pacientes del registro.

Metodología: Se analizaron las variables de la base de datos del registro prospectivo de la UACV, integrada por los pacientes con diagnóstico de ACV/AIT que consultaron en el HC desde 1/7/2007-30/6/2017. Para describir variables cualitativas se utilizaron porcentajes y para cuantitativas medias.

Resultados: Total de pacientes con ACV/AIT: 1455 (IC 79%, HC 14%, AIT 7%).

Media de NIHSS: 8 (0-39) y de edad 67 (16-96).

Prevalencia de HTA, Tabaquismo, Dislipemia, Diabetes, ACV/AIT previo y Arritmia Embolígena: 78%, 39%, 23%, 23%, 19% y 15%.

El Oxfordshire de los IC fue: PACI, LACI, POCI, TACI e Inclasificable: 30%, 30%, 20%, 18% y 2%. La etiología fue: Cardioembolia, Enfermedad Pequeño Vaso, Aterotrombosis de Grandes Vasos y Criptogénicos: 25%, 17%, 13%, 21%. El resto fueron indeterminados.

Las causas de Hemorragias Parenquimatosas: Hipertensiva, Malformaciones Vasculares, Angiopatía Amiloide, Anticoagulación, Otras e Indeterminadas: 70%, 9%, 6%, 6%, 6% y 3%.

El 52% (598 pacientes) se asistieron en la Unidad de ACV desde su creación (5/2009).

El 19% de los IC (144 pacientes) fueron trombolizados desde que se dispone de rt-PA (7/2010). De ellos, 7% padecieron hemorragia intracranéica sintomática y 10% fallecieron.

Conclusiones: Se trata del reporte más grande de pacientes con ACV del país. El comportamiento clínico se asemeja al descrito internacionalmente. Se logró trombolizar un porcentaje de IC semejante a Centros de Referencia en ACV. Más de la mitad de los pacientes se beneficiaron de un tratamiento con nivel de evidencia IA como la UACV.

Prevalencia y tipo de complicaciones médicas en pacientes que ingresan con diagnóstico de ACV en el Hospital Maciel. Datos preliminares

Dra. Virginia Rodríguez
Dra. María Matskeeff
Dr. Josué Vidal
Dr. Agustín Luna
Dra. Cristina Pérez

Servicio de Neurología del Hospital Maciel, ASSE. Montevideo – Uruguay.

Introducción: Los ACV son causa importante de morbilidad y mortalidad hospitalaria, por las complicaciones propias del agravo encefálico y las extra neurológicas como Neumonía Aspirativa, TEP, úlceras por presión.

Existe la percepción de la alta prevalencia de complicaciones médicas en pacientes que ingresan por ACV al Hospital Maciel no existiendo estudios que la avalen.

Objetivo: Determinar la prevalencia y tipo de complicaciones medicas en los pacientes que ingresan con ACV en el Hospital Maciel a partir del primero de mayo del 2017.

Métodos: Se trata de un estudio, descriptivo prospectivo que se inicia el 1ero de mayo del 2017 y que concluirá el 1ero de mayo del 2018.

Se incluyen pacientes con diagnóstico de ACV internados en salas de medicina y neurología del Hospital Maciel.

Los datos se recolectan en un formulario establecido que incluye datos patronímicos, naturaleza y características del ACV, complicaciones médicas con estudios y tratamientos recibidos. Se utiliza el score de NIHSS al ingreso para clasificar el déficit neurológico en: ninguno, mínimo, leve, moderado y grave.

Resultados: Hasta el momento se obtuvieron datos de 23 pacientes internados con diagnóstico de ACV, 13 mujeres y 10 hombres, rango etario 39 - 85 años.

20 presentaron ACV isquémicos, 2 fueron hemorrágicos, 1 TVC.

1 paciente no presentó ningún déficit, 8 presentaron déficit leve, 7 moderados, 5 severos y 2 graves.

11 presentaron complicaciones médicas, de las cuales fueron 8 fibrilaciones auriculares, 4 neumonías aspirativas, 2 infecciones urinarias, 1 enfermedad tromboembólica venosa. 5 presentaron más de una complicación.

Conclusiones: Del total de la población estudiada hasta la fecha, casi la mitad presentaron complicaciones médicas. Se destacan la fibrilación auricular y la neumonía aspirativa como las más frecuentes en la fase hospitalaria.

Disección carotídea y síndrome regional de pares craneanos

Dr. Luis Mario Correa

Dra. Noelia Sorondo

Dra. Judith Calvo

Dr. Emilio Turcatti

Dr. Juan Carlos Alcántara

Servicio de Neurología del Hospital Central de las Fuerzas Armadas. Montevideo - Uruguay.

Introducción: La disección arterial es un desgarro en la pared arterial con entrada de sangre entre sus capas, formando un hematoma que estenosa la luz. Incidencia de disección carotídea (DC): 2,6-3/100.000 habitantes/año. Afecta igual ambos sexos, entre los 35-50 años. Compromete sobretudo segmento extra craneal. Etiopatogenia: factores genéticos y ambientales. Cefalea y cervicalgia son las manifestaciones más frecuentes. Se describe como poco común la presentación con compresión extrínseca del hematoma de pares craneanos adyacentes en su pasaje cervical, siendo el hipogloso el más afectado. No hay demostración que el tratamiento con anticoagulantes sea superior a la antiagregación.

Objetivo: comunicación de un caso de disección carotídea manifestado como síndrome de pares craneanos, revisión bibliográfica.

Metodología: descripción del caso, búsqueda en Medline, Sciencedirect Revneurolog.com, usando palabras claves disección carotídea, parálisis hipogloso, pares craneanos. Se revisaron 12 artículos publicados entre 1996 y 2016.

Caso clínico: hombre 54 años, tabaquista, HTA, consultó por disartria y trastorno deglutorio de 24 horas de evolución y cefalea occipital intensa. 10 días previos infección respiratoria alta con fiebre y mucha tos. EF: Afectación nervios IX, X, y XII derechos, resto normal. Se planteó síndrome regional de pares craneanos de causa estructural, diferencial infecciosa o parainfecciosa. TC de cráneo y citoquímico LCR con búsqueda células neoplásicas: normales. RM de cráneo imagen en medialuna en carótida interna derecha. Buena evolución con regresión parcial de los síntomas en forma gradual bajo antiagregantes y control PA.

Conclusiones: un 12% aproximadamente de las disecciones carotídeas presentan compromiso de pares craneanos; solo un 5,2% de pares bajos bajos. El hipogloso es el más afectado y una infección reciente se ha descrito por algunos autores como factor predisponente en 1/3 de los casos.

NEUROMUSCULARES

Factores pronósticos de supervivencia en la Esclerosis Lateral Amiotrófica en Uruguay

Dra. Mariana Legnani
Dr. Abayubá Perna
Dra. G. Saona
Dra. Cristina Vázquez

Instituto de Neurología. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad de la República, Montevideo-Uruguay

Introducción: La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es un trastorno neurodegenerativo que se caracteriza por una afectación combinada y progresiva de las motoneuronas superior e inferior. Se presenta con una heterogeneidad clínica considerable, tanto en su presentación fenotípica como en la sobrevida que alcanzan los pacientes.

Objetivos: Determinar la supervivencia y los factores pronósticos vinculados al evento mortalidad en esta enfermedad en nuestro país.

Metodología: Se trata de un estudio observacional de cohorte única dada por pacientes con diagnóstico de ELA realizado entre el 1/1/1996 y el 1/12/2006 (n=166), con fechas de muerte actualizadas al año 2016.

Las variables pronósticas a estudiar fueron: edad, sexo, región de inicio, forma clínica de presentación, tiempo de demora diagnóstica, escala funcional ALSFRS, tratamiento con Riluzol y progresión de la enfermedad.

Se realizaron análisis univariados y multivariados, con estrategias que intentan ajustarse al truncamiento de datos existente en nuestra población de estudio.

Resultados: La mediana de sobrevida global desde el diagnóstico fue de 23 meses y desde el inicio sintomático de 37 meses.

Las diferentes estrategias de análisis permiten observar que mientras algunas variables pronósticas fueron más cambiantes: edad de inicio, sitio de inicio y uso de Riluzol; otras quedaron sistemáticamente retenidas como fueron la forma clínica motoneuronal y la tasa de progresión, la cual mostró una gran fuerza de asociación con la sobrevida en esta enfermedad.

Conclusiones: Debemos investigar más sobre cuáles son y cómo se miden esos factores que determinan la mayor o menor progresión clínica, para así poder aproximarnos mejor al pronóstico de cada enfermo; lo que nos permitirá programar intervenciones terapéuticas en tiempo y forma.

Presentación de caso clínico enfermedad de Fabry

Dr. Josué Vidal Servicio de Neurología del Hospital Maciel, ASSE. Montevideo - Uruguay.

Introducción: La enfermedad de Fabry es una patología de almacenamiento lisosomal hereditaria ligada al cromosoma X. Su incidencia es de uno cada 117.000 nacidos vivos, por lo que está catalogada dentro del grupo de enfermedades raras. En cuanto a las manifestaciones clínicas, son muy variadas pudiendo afectar teóricamente todos los sistemas; no obstante, entre un 80 a 90% de los pacientes presentan manifestaciones neurológicas que pueden ser desde leves a severas.

Su diagnóstico suele ser tardío, por lo tanto creemos que el conocimiento de parte del personal médico, principalmente especialistas en neurología, es crucial para sospechar esta enfermedad en casos particulares.

Objetivo: El objetivo del presente trabajo es dar a conocer el caso clínico de un paciente afectado por la enfermedad de Fabry, que padeció un evento neurológico grave por el cual fue internado en el Hospital Maciel en mayo de 2017.

Caso clínico: Paciente de 33 años de edad, con diagnóstico de enfermedad de Fabry, cuya única manifestación era acroparestesias de miembros inferiores, quien permaneció en internación en el Hospital Maciel en mayo del corriente año. El paciente consultó por un déficit focal neurológico de instalación brusca, que llevó al diagnóstico de ataque cerebrovascular isquémico del sector vértebrobasilar, una manifestación grave y frecuente de dicha enfermedad.

Conclusiones: La enfermedad de Fabry es una enfermedad muy poco frecuente. Los pacientes suelen manifestar sintomatología inespecífica en etapas tempranas de la enfermedad, lo cual retrasa el diagnóstico.

El conocimiento de la enfermedad por parte del personal médico es fundamental para realizar un diagnóstico oportuno, dado que existe un tratamiento específico que ha demostrado mejorar la morbimortalidad de la enfermedad, pudiendo retrasar así la aparición de manifestaciones graves.

••

Split Hand¹ en la Esclerosis Lateral Amiotrófica. A propósito de un caso.

**Dr Heber Jochen
Hackembruch Tejera**

Departamento de Neurofisiología. Instituto de Neurología. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad de la República, Montevideo-Uruguay.

Introducción: La mano partida o "split hand" (SH) es un fenómeno clínico y electromiográfico descrito en la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y su término fue introducido por primera vez en 1996. Es consecuencia de la amiotrofia preferencial de los músculos intrínsecos de la mano: los músculos Abductor del Pulgar Corto (ABCT) y Primer Interóseo Dorsal (1ID) sobre el Abductor del 5 Dedo (AB5).

Este patrón clínico es raramente visto en otras situaciones clínicas (poliomielitis, AME tipo II) por lo que, en el contexto clínico de un paciente con sospecha de ELA es considerado un hallazgo muy sugestivo de dicha enfermedad.

Desde el punto de vista neurofisiológico el SH se puede evaluar a través de la amplitud de los potenciales de acción motores (CMAP) distales en la mano. Se define como el índice de amplitudes $CMAP_{ABCT} / CMAP_{ABD5}$ menor a 0,6 y $CMAP_{1ID} / CMAP_{ABD5}$ menor a 0,9. Otro medida es el índice "SH" el cuál se define como $(CMAP_{ABCT} \times CMAP_{1ID}) / CMAP_{ABD5}$ menor a 5,2.

Caso clínico: 59 años, SF, cuadro progresivo de rigidez en MMII y caídas de un mes de evolución. Constatando al examen fasciculaciones escasas en deltoides, bíceps braquial bilateral y en primer interóseo dorsal izquierdo. Una espasticidad leve de cuatro miembros, con hiperreflexia. Sin síntomas sensitivos, cráneo - bulbareas, ni dolor raquídeo-radicular. Resonancia magnética cerebral y de columna total normal.

Resultado: Índice $CMAP_{ABCT} / CMAP_{ABD5} = 3,5 / 8 = 0,43$ (menor a 0,6)

Índice $CMAP_{1ID} / CMAP_{ABD5} = 5,9 / 8 = 0,73$ (menor a 0,9)

Índice SH $(CMAP_{ABCT} \times CMAP_{1ID}) / CMAP_{ABD5} = (3,4 \times 5,9) / 8 = 2,58$ (menor a 5,2)

Conclusiones: El patrón neurofisiológico de mano partida no es patognómico de ELA, pero su observación en el contexto clínico adecuado puede ser útil, teniendo una alta especificidad, dado que es muy poco frecuente en otras situaciones neurológicas donde también exista un compromiso motor C8 - T1.

NEUROINFECTOLOGÍA

Epidemiología de la Encefalitis-Meningoencefalitis en Hospital Maciel

Dra. María Matskeeff
Dra. Isabel Rega
Dra. Beatriz Arciere
Dra. Cristina Pérez.

Servicio de Neurología del Hospital Maciel. ASSE. Montevideo – Uruguay.

Introducción: La encefalitis - meningoencefalitis es una entidad frecuente en el Hospital Maciel pero no hay datos epidemiológicos.

Objetivo: Conocer la incidencia de encefalitis - meningoencefalitis en el Hospital. Conocer la forma de presentación clínica, la etiología, evolución y complicaciones de los pacientes identificados.

Métodos: estudio descriptivo prospectivo. Se incluyeron pacientes que ingresaron entre el 1/8/2016 y 25 /7/2017 con diagnóstico de meningitis, encefalitis y meningoencefalitis.

Los datos se obtuvieron de las Historias Clínicas de Emergencia y Sala usando cuestionario codificado con las siguientes variables: Antecedentes; Fecha de primera consulta; Síntomas de inicio; Examen clínico en Emergencia; Estudio del Líquido Cefalorraquídeo; Neuroimagen; Etiología; Complicaciones; Ingreso a CTI; Tratamiento; Alta; Defunción.

Resultados: Se identificaron 16 casos, con una incidencia estimada de 4,6 casos cada 10.000 consultas.

La edad estuvo entre los 21 y 68 años. La mortalidad específica fue de 0,86 por 10.000 consultas. 5 pacientes eran HIV positivos, 3 no cumplían TARV.

12 pacientes consultaron antes de las 48 horas de iniciados los síntomas e ingresó en la primera consulta.

En 14 pacientes se instauró tratamiento precoz y eficaz (antes de las 24 hs), en 2 luego de las 48 hs.

3 fallecieron, 5 quedaron con secuelas neurológicas, 2 con complicaciones vinculadas al tratamiento.

Las etiologías fueron 6 bacterianas (neumococo, BK, Hemophilus influenzae), 4 virales (Herpes 1, 2 y 6, Citomegalovirus, Varicela Zoster, Enterovirus) 3 fúngicas (Criptococos) y en 3 no se confirmó.

Conclusiones: La mortalidad específica por meningitis y/o meningoencefalitis fue de 0,86 por 10.000 consultas. Los síntomas más frecuentes fueron fiebre y cefalea.

5 eran HIV positivos es decir el 31% de los pacientes.

La peor evolución se observó en pacientes con retraso en el diagnóstico y tratamiento.

Meningitis tras anestesia espinal: reporte de un caso

Dra. Valeria Rocha
Dr. José Gómez
Dr. Rodrigo Rivero

Instituto de Neurología. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad de la República, Montevideo-Uruguay

Introducción: La meningitis asociada a los cuidados de salud es aquella que aparece en pacientes que han sido sometidos a procedimientos invasivos que involucran punción de las meninges o pacientes portadores de dispositivos intratecales.

La ocurrencia de la misma luego de procedimientos de anestesia raquídea es poco frecuente, con una prevalencia que oscila entre 0-2 cada 10.000 casos, aunque es una entidad sub-reportada y sub-diagnosticada.

Metodología: Se realiza un análisis retrospectivo del caso de un paciente atendido el Instituto de Neurología del Hospital de Clínicas en Montevideo, Uruguay. Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica a través de Pubmed utilizando los siguientes términos MESH: “meningitis”, “health care associated”, “spinal anesthesia” “meningitis post dural puncture”. Además, se analizaron guías actualizadas en cuanto a meningitis asociada a cuidados de salud.

Caso clínico: Presentamos un caso de un paciente de 24 años que a las 24hs de un procedimiento de anestesia raquídea por cirugía de hernia inguinal comienza con cefalea, vómitos y fiebre agregando en las siguientes 72hs rigidez de nuca, afectación del nervio motor ocular común bilateral y abducens derecho, realizándose diagnóstico de meningitis asociada a cuidados de salud el cual se confirma mediante el estudio del LCR. Se realiza tratamiento con antibioticoterapia con buena evolución a pesar del no aislamiento de gérmenes.

Conclusiones: La meningitis asociada a atención en salud es una emergencia infectológica cuyo reconocimiento y tratamiento precoz guardan relación directa con el pronóstico. Su diagnóstico etiológico no siempre se logra con las técnicas convencionales como se evidencia en este caso.

Para su prevención, se destaca la necesidad de mantener estrictas condiciones de asepsia y uso correcto de máscaras de protección facial en los procedimientos invasivos para disminuir el riesgo de complicaciones infecciosas.

Enfermedad de Jakob-Creutzfeldt: a propósito de un caso clínico

Dra. Mercedes Chiesa Instituto de Neurología, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República.
Dr. Andrés Bertinat Uruguay
Dra. Gabriela Morando
Dr Ignacio Amorín

Introducción: Las enfermedades priónicas son un grupo de enfermedades neurodegenerativas causadas por la conversión de la proteína priónica normal (PrPc) a una forma anormal llamada PRIÓN (PrPsc). Así, se genera una partícula infecciosa que al ser acumulada en el SNC genera efectos devastadores.

Existen 3 formas de presentación: esporádica (80-95%), familiar (10-15%) y adquirida (<1%). El cuadro clásico es una demencia rápidamente progresiva, alteraciones del comportamiento, ataxia, signos extrapiramidales y eventualmente mioclonias.

Incidencia: 1/1.000.000 habitantes/año.

El diagnóstico de EJC se basa en una constelación de síntomas y hallazgos altamente sugestivos en algunos estudios que incluyen: RMN, LCR y EEG. El diagnóstico definitivo es anatomo-patológico.

Objetivo: Advertir sobre una enfermedad de infrecuente diagnóstico.

Caso clínico: Sexo femenino, 74 años. Diestra. Primaria completa. Antecedentes personales: HTA, DM tipo II. Sin antecedentes familiares. Enfermedad actual: cuadro de 6 meses de evolución dado por desorientación topográfica, ideas persecutorias y delirantes. Dificultad en reconocimiento de familiares, manejo del dinero y alucinaciones visuales. Alteración progresiva de la marcha.

Examen general: adelgazada, regular estado general. Neurológico: vigil, desorientada en tiempo y espacio. Escasa interacción con el ambiente. Flujo e iniciativa verbal disminuidos, no comprende órdenes. Memoria severamente afectada. Síndrome dis-ejecutivo severo. Sector espinal: mioclonias espontáneas. Síndrome tónico frontal, rueda dentada bilateral.

LCR: proteína 14.3.3 : 18 ng/mL (Normal < 2)

EEG: moderado sufrimiento cerebral difuso.

RMN cráneo: hiperintensidad de señal en Difusión y FLAIR de ambos putámenes, núcleos caudados, temporomesiales bilaterales y corteza frontoparietal bilateral, parasagital y temporal izquierda. Compatible con EJC.

Conclusiones: Realizamos diagnóstico de EJC esporádica probable, con clínica típica, hallazgos altamente sugestivos en la RNM de cráneo, LCR: proteína 14.3.3 positiva. Se realizó tratamiento sintomático. Fallece a los 9 meses.

Cerebelitis aguda asociada a Neumopatía atípica: reporte de caso

Dr. Lorenzo Marcenaro
Dr. Sebastián Rivero
Dr. Juan Lamancha
Dra. Sofía Arocena
Dra. Nadia Vera
Dra. Mercedes Chiesa
Dr. José Gómez
Dra. Florencia Brunet
Dr. Ignacio Amorín

Instituto de Neurología, Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad de la República, Montevideo-Uruguay

Introducción: La cerebelitis aguda postinfecciosa es una enfermedad monofásica e inmunomediada que afecta a niños y adultos jóvenes. Suele estar desencadenada por enfermedades virales o bacterianas generando infección clínica o subclínica. La asociación con neumopatía atípica orienta a gérmenes intracelulares como *Mycoplasma* y *Legionella*. El tratamiento se basa en los corticoides y el manejo de las complicaciones. Frente a la sospecha de invasión directa por un microorganismo específico, se debe iniciar tratamiento empírico antibiótico o antiviral. La recuperación suele ser completa, aunque pueden persistir secuelas de grado variable.

Caso clínico: Mujer 30 años que consulta por cefalea, disartria y dificultad en la marcha de 48 horas de evolución. Refería expectoración purulenta y fiebre 5 días previos. Al examen presentaba disartria, nistagmo vertical, dismetría de los cuatro miembros y astasia-abasia. A nivel pleuropulmonar: estertores subcrepitantes bibasales. La RM encefálica (figura 1) demostró alteraciones difusas en ambos hemisferios cerebelosos, siendo hipointensa en T1 e hiperintensa en T2 y FLAIR, sin restricción ni realce con gadolinio. Punción lumbar: líquido claro con citoquímico normal y bacteriológico negativo. Bioquímica en sangre normal. Se realizó PCR en sangre para herpes simplex negativo y serología para *Mycoplasma pneumoniae* (IgG e IgM) y *Legionella* (IgM) ambas positivas. La tomografía de tórax (figura 2) evidenció engrosamiento peribroncovascular de ambos lóbulos inferiores y atelectasia laminar izquierda. Ingresó a cuidados intermedios para control ante la posibilidad de complicaciones. El tratamiento consistió en corticoides y antibioticoterapia dirigida a la neumopatía atípica. La evolución fue favorable con mejoría progresiva. A 3 meses del diagnóstico continúa en rehabilitación de la ataxia que dificulta la marcha.

Conclusiones: La cerebelitis aguda postinfecciosa es una enfermedad inmunomediada desencadenada por diversos agentes virales y bacterianos. En presencia de neumopatía atípica, suelen estar relacionada con gérmenes como *Mycoplasma* y *Legionella*. El tratamiento se basa en los corticoides y el control de las complicaciones.

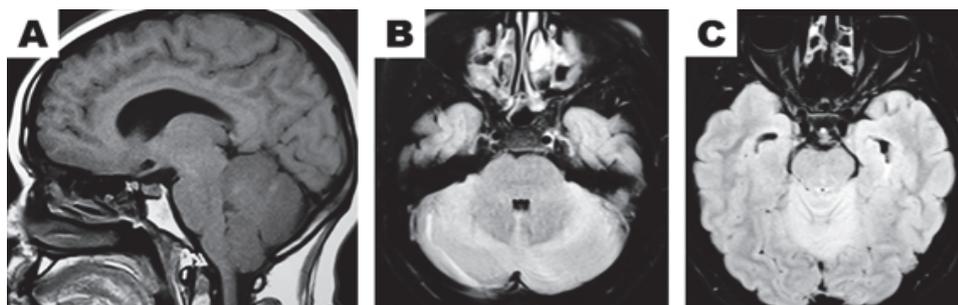


Figura 1. A: T1 sagital. B y C FLAIR con hiperintensidad cerebelosa difusa. Nótese la compresión del IV ventrículo y el acueducto de Silvio.

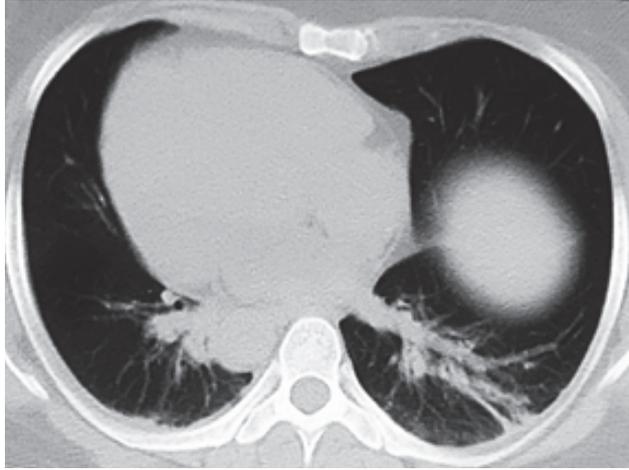


Figura 2. Tomografía de tórax. Engrosamientos peribroncovascular de ambos lóbulos inferiores y atelectasia laminar izquierda.

TOXINA BOTULÍNICA

Policlínica de Toxina Botulínica: experiencia del 1er año

Dra. Noelia Sorondo
Dr. Ignacio Amorin
Dra. Florencia Brunet
Dr. Sebastián Rivero
Dra. Cristina Vazquez

Instituto de Neurología. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad de la República, Montevideo-Uruguay

Introducción: Por iniciativa de la dirección del Instituto de Neurología se estableció en 2016 la creación de un grupo de trabajo enfocado en la asistencia, docencia e investigación del tratamiento con neurotoxina botulínica.

Objetivo: Describir la población de pacientes atendidos en la policlínica de toxina botulínica (TB) del Hospital de Clínicas durante el período agosto 2016 - agosto 2017.

Metodología: Estudio descriptivo prospectivo. Se utilizaron escalas de valoración clínica y terapéutica.

Resultados: Se evaluaron un total de 44 pacientes: distonía 14, hemiespasmos 12, espasticidad 11, HFP 3, hiperhidrosis palmar 2 y migraña refractaria 2. Sexo femenino: 78%. Rango etario: 16 a 64 años. Procedencia: sector público y privado. DISTONIAS: cervical, blefarospasmo, miembros y Meige. Todos presentaban repercusión funcional y utilizan truco sensitivo. El blefarospasmo se asoció 50% ojo seco. Dosis promedio: 300 UI distonía cervical; 50 UI blefarospasmo. El porcentaje de funcionalidad de la vida diaria mejoró en el 40% post aplicación y la necesidad de truco sensitivo disminuyó 50%. El blefaroespasmos mejoró valores de ceguera funcional y ojo seco. El grado de satisfacción fue bueno, mejoría subjetiva de 67%. Efectos adversos: 37% (debilidad muscular, disfagia, dolor y hematoma local). No hubo falla terapéutica. ESPASTICIDAD: Etiología: ACV, enfermedad desmielinizante y parálisis cerebral. El 70% recibía tratamiento médico y fisioterapia. Se valoraron escalas: Ashworth, espasmos de Penn y dolor por EVA. La dosis promedio 100-200 UI en cada miembro. No se constataron cambios Ashworth, pero si hubo mejoría en escala de dolor y espasmos de Penn. Grado de funcionalidad de la vida diaria ascendió de 39% a 54%. Grado de satisfacción bueno, promedio de satisfacción 56%. Falla terapéutica: 45% (dosis o selección músculos inadecuada). Efectos adversos: 27% (dolor).

Conclusiones: La aplicación de TB es eficaz y segura. Nuestra evaluación coincide con lo reportado en la literatura internacional.

Tratamiento del hemiespasma facial con toxina botulínica: serie de casos tratados

Dr. Sebastián Rivero
Dr. Ignacio Amorín
Dra. Florencia Brunet
Dra. Noelia Sorondo

Instituto de Neurología. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad de la República, Montevideo-Uruguay

Introducción: El Hemiespasma facial (HF) es un trastorno crónico del movimiento caracterizado por la contracción espasmódica o tónica de los músculos de una hemicara. La causa más frecuente es el conflicto neurovascular (en la salida del nervio facial en el tronco encefálico), otras causas probables son: tumores de fosa posterior y lesión vascular del tronco encefálico. Por lo cual es siempre importante el apoyo diagnóstico en la neuroimagen.

Objetivo: Describir características clínicas y etiología de HF, así como el efecto de la toxina botulínica a través de la quimiodenervación produciendo parálisis muscular temporal y reversible.

Metodología: Estudio descriptivo prospectivo.

Resultados: Se trataron 12 pacientes, el 50% del sector público. El inicio de los síntomas se presentó en la edad adulta en todos los pacientes. Edad promedio: 60 años. Sexo: 92% femenino. Se observó HF izquierdo en la mayoría de pacientes; bilateral en 15%. La severidad se evaluó aplicando la escala: House – Brackmann. No se reportaron casos familiares. El 75% fueron estudiados con resonancia magnética de cráneo. Etiología: Idiopática 68%, conflicto neurovascular 16%, post-parálisis facial 16%. Se aplicó TB tipo A, dosis promedio: 40 UI de BOTULAX MR. Porcentaje de satisfacción post-tratamiento: 70% en promedio. No se reportaron fallas terapéuticas ni efectos adversos.

Conclusiones: Estos datos coinciden con series reportadas en la literatura médica internacional, confirmando la eficacia y seguridad de la toxina botulínica en el HF.

Tratamiento de disautonomías con toxina botulínica: reporte de casos

Dra. Florencia Brunet
Dr. Ignacio Amorín
Dra. Noelia Sorondo
Dr. Sebastián Rivero

Instituto de Neurología. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad de la República, Montevideo-Uruguay

Introducción: La selectividad de la toxina botulínica (TB) por sinapsis colinérgicas es capaz de inhibir la neurotransmisión a nivel del SNA, en terminales parasimpáticos y simpáticos posganglionares. Su uso se ha implementado en hiperhidrosis, frecuentemente en la forma de Hiperhidrosis Focal Primaria (HFP) y sialorrea. Existen reportes de HFP y sialorrea tratados donde es segura y eficaz, con baja incidencia de reacciones adversas o complicaciones; si se respeta la técnica y la dosis adecuada para cada caso.

Objetivos: Describir la respuesta clínica del tratamiento con TB de tipo A en pacientes con sialorrea secundaria a Enfermedad de Parkinson (EP) e HFP.

Metodología: Se trataron 3 pacientes con sialorrea secundaria a EP con 50 UI en cada glándula parótida. Se midió respuesta al tratamiento por escala analógica y escala UPDRS (salivación) a los 15 días y al mes. Se trataron 2 pacientes con HFP a nivel de palmas y plantas, se realizó la Prueba de Minor a través de la reacción de Wada-Takagaki para delimitar el área de mayor hiperhidrosis y respuesta al tratamiento. Se aplicaron 50 UI en cada palma; se reevaluaron a los 15 días y 1 mes.

Resultados: Los pacientes con EP refirieron un grado de satisfacción entre el 60-80% y mejoría de la escala UPDRS en 2 a 3 puntos. Los pacientes con HFP refirieron satisfacción del 50-60% y disminución del área de hiperhidrosis. No se constataron efectos adversos ni complicaciones del tratamiento.

Conclusiones: La aplicación de TB tipo A logró una respuesta satisfactoria en pacientes con sialorrea e HFP, sin complicaciones. Los resultados son compatibles con la literatura internacional en relación a eficacia y seguridad; con impacto favorable en la calidad de vida.

CEFALEA

Cefalea en Servicio de Emergencia del Hospital Maciel

Dra. Valeria Contreras
Dra. Cristina Pérez

Servicio de Neurología del Hospital Maciel. ASSE. Montevideo - Uruguay.

Introducción: La cefalea es un síntoma muy frecuente en la población general. Diagnosticar la etiología, descartando causas secundarias graves, y tratarla apropiadamente, requiere una cuidadosa historia y examen físico y en ocasiones estudios paraclínicos.

Objetivos: Cuantificar la proporción de pacientes que consultan por cefalea en el servicio de Emergencia del Hospital Maciel en 8 meses, analizar las etiologías más frecuentes, conocer el manejo realizado y el destino de estos pacientes.

Metodología: Estudio retrospectivo de base hospitalaria. Se estudiaron todos los pacientes que consultaron por cefalea en el Departamento de Emergencia del Hospital Maciel durante 8 meses, utilizando la base de datos informática del Servicio referido. Se leyeron las historias clínicas, extrajeron datos de las variables en estudio y se realizó análisis estadístico de los mismos.

Resultados: En sistema constaban 410 historias con motivo de consulta cefalea, correspondiendo a 2% de las consultas del periodo. Se analizó la información de 142 historias, descartándose el resto por errores en codificación o carencia de datos. 64% fueron mujeres. El promedio de edad fue 40 años. En 39% se plantearon cefaleas secundarias, siendo 13% graves por patología intracraneana, 27% por infecciones fuera del sistema nervioso central y 1,4 % por abuso de medicación. 18 pacientes requirieron ingreso hospitalario y uno internación domiciliaria. En todos los casos graves habían banderas rojas en la historia clínica. En 26% del total se realizó neuroimagen.

Conclusiones: La cefalea es un motivo de consulta frecuente en la Emergencia del Hospital Maciel, con porcentajes comparables a otros centros. Hay una proporción importante de errores de catalogación del motivo de consulta en las historias de Emergencia, lo que dificulta la utilización de la base de datos con fines de investigación. Existe falta de diagnóstico de los tipos de cefaleas primarias lo que motiva a continuar educando en el tema.

NEUROPSICOLOGÍA

Alexia fonológica en lesión frontal izquierda

Dra. Valeria Contreras Instituto de Neurología. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad de la República, Montevideo-Uruguay
Dr. Sergio Dansilio

Introducción: La alexia fonológica constituye un trastorno de la lectura caracterizado por estar afectada la ruta de conversión grafema-a-fonema. Se ha descrito en base a los procesos cognitivos afectados con independencia de las regiones cerebrales involucradas.

Objetivo: presentar un caso clínico de una alexia fonológica atípica.

Caso clínico: 54 años, sexo femenino, diestra, 6to de secundaria. Antecedentes personales de HTA y tabaquista en abstinencia. Comienza bruscamente con trastorno en el habla, constatándose al examen neurológico inicial paciente vigil, flujo verbal disminuido, anomias, parafasias, comprensión alterada y repetición conservada, con alteración en serie de gestos de Luria y elementos de liberación tónico-frontal, sin otras alteraciones. La tomografía de cráneo mostró área hipodensa córtico-subcortical frontal izquierda y la resonancia magnética de cráneo confirma infarto frontal, sin otras lesiones. Valoración neuropsicológica a seis días de evolución. Se constata: afasia transcortical sensorial; agrafia central; y una alexia, con alteración en lectura de palabras, pseudopalabras y morfemas gramaticales, con franco predominio de la afectación para lectura de pseudopalabras y múltiples paralexias fonémicas. La comprensión lectora estaba alterada con errores semánticos ante opción múltiple. Se constataron alteraciones en las habilidades visuconstructivas y una acalculia de tipo verbal. Presentaba además un síndrome disejecutivo.

Conclusiones: La alexia hallada sugiere un compromiso tanto la ruta léxica (directa) como la fonológica (indirecta), predominando la afectación sobre la ruta fonológica, por lo que se plantea una alexia fonológica. Los trastornos de la comprensión no son habituales en las alexias fonológicas y en este caso las emparentan con la alexia profunda. La alexia es independiente de la afasia. Los hallazgos en exploración neuropsicológica si bien se lateralizan predominantemente a lesión hemisférica izquierda exceden en gran medida la topografía y la extensión lesional informada en la imagen. Se destaca la necesidad de tener un análisis detallado de los procesos cognitivos involucrados.

Presentación clínica, neurocognitiva e imagenológica de la atrofia multisistémica: análisis de tres casos

Dra. Alicia Silveira
Dr. José Caamaño
Dr. Carlos Bolaña
Dra. Laura Fojgiel
Dr. A. Damián

Servicio de Neurología. Hospital Pasteur. ASSE. Montevideo – Uruguay.

Introducción: La Atrofia Multisistémica (AMS) es un trastorno neurodegenerativo esporádico de etiología no conocida caracterizada por la presencia de signología parkinsoniana, cerebelosa, piramidal y disfunción autonómica, en variadas combinaciones. La AMS, junto a la Enfermedad de Parkinson y a la Demencia por Cuerpos de Lewy, son alfasinucleinopatías, dado que se evidencia acumulación de alfasinucleína a nivel del sistema nervioso. Se diferencian dos subtipos clínicos: parkinsoniano y cerebeloso según el predominio de los signos parkinsonianos o cerebelosos. El deterioro cognitivo es inhabitual pero es posible encontrar alteraciones disejecutivo-atencionales en la evaluación cognitiva.

Objetivos: Estudiar las características clínicas, neurocognitivas e imagenológicas de 3 pacientes con diagnóstico de probable Atrofia Multisistémica (AMS).

Metodología: Se revisaron las historias clínicas, RMN de cráneo y Estudios Neuropsicológicos de tres pacientes asistidas en la policlínica de Neurología del Hospital Pasteur.

Resultados: Se trataba de 3 pacientes, de sexo femenino, con sospecha de AMS, que cumplían criterios diagnósticos según el Grupo de Estudio de Trastornos de Movimiento, para el planteo de AMS probable, a forma parkinsoniana. Las 3 presentaban un síndrome parkinsoniano con pobre respuesta a la levodopa asociado a disfunción autonómica/alteraciones urinarias. Ninguna presentaba historia de declinación funcional cognitiva pero se evidenció compromiso disejecutivo-atencional en la evaluación cognitiva. La RMN de cráneo evidenció cambios en la señal y volumen a nivel putaminal.

Conclusiones: La AMS es una patología poco frecuente, de diagnóstico clínico pero con alteraciones en la neuroimagen características aunque no patognomónicas. A pesar de que el pronóstico funcional es desfavorable en lo motor, el deterioro cognitivo severo es infrecuente, a diferencia de las otras alfasinucleinopatías.

MISCELANEAS

Fístula dural espinal: reporte de caso

Dr. Lorenzo Marcenaro
Dr. Juan Lamancha
Dr. Sebastián Rivero
Dra. Sofía Arocena
Dra. Nadia Vera
Dra. Mercedes Chiesa
Dr. José Gómez
Dr. Osmar Telis
Dr. Roberto Crosa
Dra. Mabel Goñi
Dra. Virginia Arbelo
Dr. Carlos Bolaña
Dra. Florencia Brunet
Dr. Ignacio Amarin

Instituto de Neurología. Hospital de Clínicas. Clínica Médica 2. Hospital Pasteur. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Servicio Neurología. Hospital Pasteur. ASSE. Montevideo-Uruguay

Introducción: La fístula dural espinal (FDE) es una lesión rara producida por una comunicación arteriovenosa patológica, que lleva a la congestión venosa y edema medular secundario. Clínicamente se manifiestan como una mielopatía lentamente progresiva que suele vincularse a otras causas más frecuentes. Esto condiciona un retraso diagnóstico y terapéutico y un pronóstico más pobre. En la resonancia magnética (RM) espinal la hiperintensidad T2 multisegmentaria asociada a vacío de flujo perimedular es característica, sin embargo, la confirmación diagnóstica y su localización es mediante la angiografía espinal. Las opciones terapéuticas incluyen la embolización endovascular y el cierre por cirugía abierta.

Caso clínico: Hombre de 44 años que ingresa por un cuadro de paraparesia crural progresiva de 9 meses de evolución, acompañado de déficit sensitivo con nivel T10 y compromiso esfinteriano. En ausencia de traumas y cuadro infeccioso. La RM inicial espinal mostró hiperintensidad T2 multisegmentaria a predominio dorsolumbar. Sin alteraciones a nivel encefálico. Estudio del líquido cefalorraquídeo: citoquímico, bacteriológico y virológico normal. Se descartaron causas médicas de mielopatía. El paciente recibió tratamiento empírico con corticoides sin mejoría. En la evolución se realiza nueva RM espinal (figura 1) que evidencia vacío de flujo perimedular en relación a las lesiones hiperintensas anteriormente descritas. Se realiza estudio angiográfico por cateterización supraselectiva espinal que confirma la presencia de una FDE (figura 2). Durante el procedimiento se constata el cierre de la fístula por probable embolia o disección. El paciente presentó una mejoría leve persistiendo con paraparesia severa distal. Continúa con rehabilitación fisiátrica y en seguimiento clínico e imagenológico.

Conclusiones: La FDA es la malformación vascular más común de la médula y una causa tratable de mielopatía. La RM juega un rol importante en el diagnóstico y requiere confirmación mediante la angiografía espinal. El cierre fistuloso detiene la progresión de la enfermedad y suele mejorar el déficit neurológico.

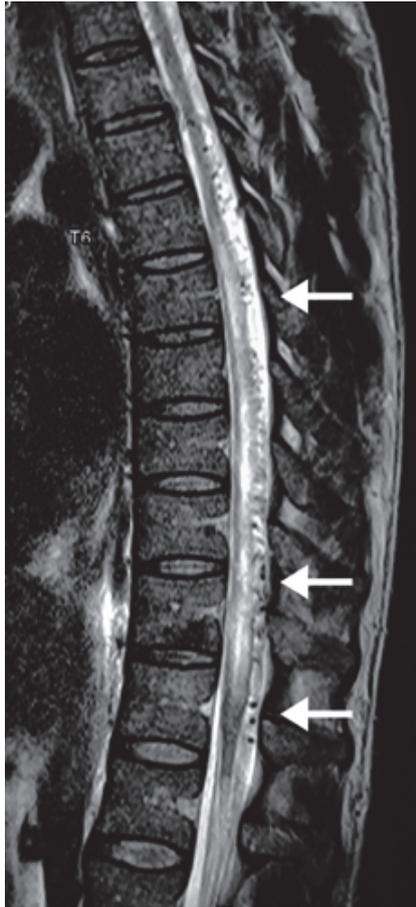


Fig. 1. RM espinal secuencia T2. Hiperintensidad medulares asociadas a vacíos de flujo perimedular (flechas).

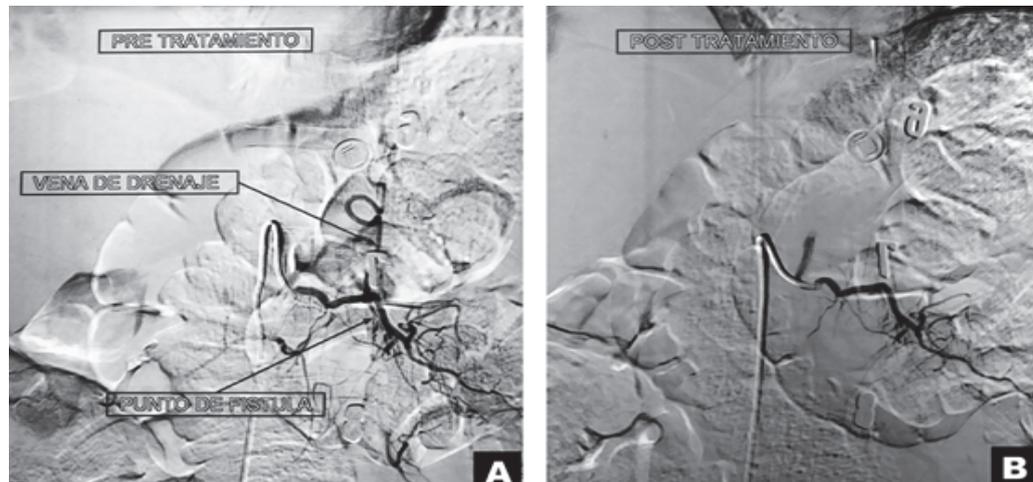


Figura 2. CATERIZACIÓN SUPRASELECTIVA DE LA CIRCULACIÓN ARTERIAL ESPINAL. A: pasaje temprano del contraste a una vena de drenaje serpentina dilatada. B. Cierre de la fistula.

Mielinólisis central pontina por litio: presentación de caso clínico

Dra. Valeria Contreras
Dra. Florencia Brunet
Dra. Gabriela Morando
Dra. Nadia Vera
Dr. Sebastián Rivero

Instituto de Neurología. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad de la República, Montevideo-Uruguay

Introducción: La mielínólisis pontina es un cuadro de degeneración no inflamatoria de oligodendrocitos en la protuberancia. Una causa frecuente es la corrección rápida de hiponatremia, pero existen etiologías menos conocidas. Existen casos descritos en intoxicaciones por litio, planteándose como teoría que el litio intracelular entraña una hiponatremia por competición.

Objetivo: presentar un caso de mielínólisis pontina de causa inusual.

Caso clínico: 66 años, zurda, 5 años de escolaridad, jubilada. Con antecedentes personales de diabetes mellitus en tratamiento con Metformina, hipotiroidismo en tratamiento con T4, lumbociatalgia y trastorno bipolar en tratamiento con Litio. Negaba consumo de alcohol u otras drogas. Consulta en Servicio de emergencia por lumbociatalgia. Se constata marcha atáxica, obteniéndose historia de meses de evolución de trastorno en la marcha con lateropulsión a derecha, caídas y sensación vertiginosa. No otros síntomas. No episodios de diarrea o deshidratación. No había recibido nuevos fármacos ni cambios de dosis. No descontrol metabólico. Negaba exposición a tóxicos. Estudiada con tomografía de cráneo, mostró hipodensidad en protuberancia, y resonancia magnética de cráneo con imagen hiperintensa en T2 y FLAIR en protuberancia, sin restricción en difusión, compatible con mielínólisis pontina. Se realizó paraclínica con natremia y potasemia normales, función renal, funcional y enzimograma hepático, glucemia, TSH, dosificación de vitamina B12, normales. Fue derivada a neurología donde constatamos: discreta dismetría y asinergia en miembros superiores, marcha con discreto aumento de base de sustentación y lateropulsión a derecha. Resto del examen normal. Se solicitó litemia, de 1,3, ligeramente elevada. Con planteo de mielínólisis pontina por toxicidad por litio se informa a psiquiatra y se decide suspensión progresiva del mismo. Control al mes: mejoría total de signos vestibulo-cerebelosos.

Conclusión: se trata de un caso de mielínólisis pontina atípico, que se plantea vinculado al tratamiento con litio, en ausencia de otras causas y por la mejoría tras la suspensión.

Vasculitis Primaria del Sistema Nervioso Central: Presentación de caso Clínico

Dra. Lorena Castro
Dr. Diego Graña

Institución Asociación Española Primera de Socorros Mutuos. Montevideo – Uruguay.

Objetivo: descripción de un caso clínico de un paciente portador de una probable vasculitis primaria del sistema nervioso central, con mala respuesta al tratamiento instituido.

Caso Clínico: Mujer, 53 años. AP de trastorno bipolar. Historia de 2 meses de vértigos y trastornos de la marcha con lateropulsión a derecha con TAC de cráneo normal. En la evolución agrega cefalea occipital progresiva, incontinencia esfinteriana y posterior depresión de conciencia requiriendo IOT. Examen Físico: apertura ocular frente a estímulo táctil. Parálisis facial central izquierda. Síndrome piramidal bilateral mayor a izquierda con clonus y Babinsky. Paraclínica: RNM de cráneo: múltiples imágenes isquémicas agudas bilaterales, supra e infratentoriales. Ecocardiograma transesofágico y Ecodoppler de vasos de cuello: normales. Angio RNM: interrupción de ramas de la arteria cerebral media derecha desde la porción M2 en adelante. Ausencia de ramas distales en ACM izquierda, y escaso calibre. PL: hiperproteinorraquia leve con glucorraquia normal. VES 140 mm/h, PCR 198, HGB 8 gr/l, patrón inflamatorio en el proteinograma electroforético. ANA, ANCA y Anticuerpos anti fosfolípidicos negativos. Dado el cuadro clínico arrastrado, los hallazgos imagenológicos y los parámetros inflamatorios presentes en la paciente; y habiendo descartado otras causas se planteó VPSNC. Se realizó tratamiento con Metilprednisolona 1 gr/ día por 5 días, sin mejoría clínica. Se consolidó el tratamiento de inducción con Ciclofosfamida en pulsos endovenosos de 1 gr en dos oportunidades. Se continuó tratamiento con prednisona a dosis de 40 mg/día. Paciente presentó una evolución desfavorable.

Discusión: La vasculitis primaria del SNC presenta una incidencia de 2 casos cada millón de hab./año. Tiene una incidencia levemente mayor en mujeres, con edad promedio de 50 años como presenta nuestra paciente. La paciente presentó un cuadro clínico y paraclínico compatible, con mala evolución pese al tratamiento instituido, siendo fundamental para una buena respuesta el reconocimiento y tratamiento precoz de la misma.

Síndrome de Ménière de origen autoinmune: Presentación Clínica inhabitual

Descripción de un caso

Dra. Lorena Castro Institución Asociación Española Primera de Socorros Mutuos. Montevideo – Uruguay.

Objetivo: Descripción de un caso clínico, de un paciente portador de un síndrome de Ménière, con compromiso bilateral con escasa respuesta a la terapéutica habitual, de origen autoinmune.

Caso Clínico: Hombre, 61 años. AP de PTA en año 2000 que requirió esplenectomía. Comienza en año 2006 con crisis de Ménière (episodios de vértigo de horas- días de duración acompañado de sensación de plenitud ótica, acufenos e hipoacusia derecha), inicialmente 6-7 episodios / año con duración aproximado de una semana con respuesta a la Betahistina. En setiembre, 2014 instala crisis de Ménière de mayor duración, sin mejoría con Betahistina.

Examen: Leve nistagmo horizonte-rotatorio a izquierda, VOR alterado a derecha, Romberg lateralizado a derecha. Se realizó ajuste de tratamiento médico con mejoría clínica inicial pero posterior compromiso de oído contralateral asociando hipoacusia del oído izquierdo de forma aislada la cual se confirma por audiograma. Se inició tratamiento corticoideo con buena respuesta, y posterior inicio de Micofenolato logrando estabilizar la enfermedad hasta el momento actual. Paraclínica: RNM cráneo y oído normal. VDRL negativo. Audiograma: hipoacusia OD leve. Ac antinucleares 1/640. Complemento: Factor C3 88,4 (N: 90-180).

Discusión: El síndrome de Ménière es una entidad que afecta el oído interno. Puede ser secundario a trauma temporal, enfermedad autoinmune primitiva o secundaria, infecciones, alteraciones endocrino-metabólicas y anomalías congénitas del oído interno. El origen autoinmune es raro y se presenta en menos del 1% de los pacientes con vértigo e hipoacusia y una incidencia de menos del 6% de las personas con Enfermedad de Ménière. En nuestro paciente se sospechó el origen autoinmune dado el compromiso bilateral y la hipoacusia fluctuante bilateral sin los episodios típicos de vértigo del Ménière. Se confirmó con los Ac antinucleares positivos y la buena respuesta al tratamiento inmunomodulador.

Síndrome de Ricaldoni Pancoast Tobias: A 99 años de su descripción

Dra. Marcela Arbildi **Introducción:** En 1838 Edward Selleck Hare describe el caso de un tumor cervical asociado con síntomas oculares. En 1918 Américo Ricaldoni publica "parálisis atrofica radicular inferior del plexo braquial por esclerosis epiteliomatosa procedente del domo pleural en el curso de un cáncer latente del pulmon". Posteriormente H Pancoast y JW Tobias en 1932 hacen publicaciones similares.
Dr. Matías Pebet

Caso clínico: Hombre de 72 años, con antecedentes familiares de cáncer de colon, ex fumador, con cuadro progresivo de omalgia izquierda desde hace 2 años que posteriormente irradia a todo el miembro superior y amiotrofias de mano izquierda. Empeoramiento hace 6 meses, agregando tos, expectoración y sibilancias nocturnas.

En múltiples consultas se le indican analgésicos y exámenes de laboratorio: rutinas, CEA, colonoscopia, estudio eléctrico. Es enviado a consulta con neurólogo sin diagnóstico.

Examen: ptosis palpebral izquierda, miosis, amiotrofias de mano izquierda (eminencia tenar, hipotenar e interóseos). Paresia proximal grado 3. Reflejo estirador radial débil a izquierda. Dolor a la palpación en hueso supraclavicular.

Las imágenes del tórax y vértices pulmonares (radiografías, tomografía y resonancia magnética), mostraron una masa tumoral sólida en vértice pulmonar izquierdo.

En abdomen (tomografía axial y por emisión de positrones), evidenció secundarismo suprarrenal. La punción con trucut mostró adenocarcinoma poco diferenciado. Inmunohistoquímica, perfil fenotípico que orienta a pulmón como sitio de la neoplasia original.

Conclusiones:

- I. Como hace 100 años, es la sospecha clínica la que permite con una radiografía simple de tórax en dos proyecciones, evidenciar la presencia de una masa tumoral en el vértice pulmonar. El diagnóstico definitivo requiere la demostración anatomopatológica del tumor.
- II. La mejor técnica para establecer este diagnóstico es la punción transtorácica.
- III. El síndrome de Ricaldoni Pancoast Tobias se presenta en un estadio IIB del cáncer de pulmón.

Hábitos de Sueño en la Adolescencia

Estudio Epidemiológico en una población de liceales montevideanos

Dra. Cecilia Orellana
Dr. Jaime Monti

Grupo Docente de Instituto Crandon. Hospital de Clínicas

Introducción: Los adolescentes entre 13 y 18 años necesitan dormir de 8 a 10 horas por noche para optimizar su rendimiento diurno. El Sueño Insuficiente repercute sobre la funcionalidad cognitiva provocando trastornos atencionales y disminución en la concentración. Docentes del Instituto Crandon observaron que sus alumnos presentaban somnolencia en clase, lo cual motivó este análisis.

Objetivos:

1. Describir hábitos de sueño de una población de estudiantes y
2. Determinar su grado de somnolencia diurna.

Metodología: Estudio observacional descriptivo de hábitos de sueño y presencia de somnolencia diurna en una población de 285 liceales de Primero a Sexto grado elegidos de forma aleatoria en Instituto Crandon. Se utilizaron autocuestionarios prediseñados y tests estadísticos apropiados.

Resultados: Se analizaron datos de 156 mujeres y 129 varones. Las edades oscilaron entre 12 y 18 años (promedio 14,2 años).

SUEÑO EN DIAS LECTIVOS: Datos promediales: los adolescentes se acuestan a las 23 hrs. 49,5 % de mujeres y 46,1 % de varones presentan latencias de sueño prolongadas (mayores a 20 min). Se levantan a las 6 hrs 45 min. Los varones duermen 7 hrs. 18 min y las mujeres 7 hrs

SUEÑO EN FINES DE SEMANA: se acuestan a las 2 hrs AM, y se levantan a las 11 hrs. 20 min. Duermen como mínimo 9 hrs, las mujeres 48 min más que los varones ($p=0.05$)

USO DE EQUIPOS ELECTRONICOS ANTES DE DORMIR: 87 % de mujeres y 86 % de varones. Quienes los usan, se acuestan 30 min mas tarde ($p=0.03$)

RONQUIDOS NOCTURNOS: 19,9% mujeres y 30,5 % de varones roncan (testimoniado por sus padres).

SOMNOLENCIA DIURNA: solo 37 % de mujeres y 46 % de varones declaran estar bien despiertos durante el día.

Conclusiones: La población estudiada presenta una significativa privación de sueño que repercute sobre su alerta diurno. Se realizarán nuevas evaluaciones para determinar su repercusión sobre el rendimiento académico de estos alumnos.

Lupus neuropsiquiátrico: revisión clínica

Dra. Gabriela Morando
Dra. Valeria Rocha

Instituto de Neurología. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad de la República, Montevideo-Uruguay

Introducción: El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad crónica, autoinmune, que en más del 80% de los pacientes asocia manifestaciones neuropsiquiátricas. La afectación del sistema nervioso periférico (SNP) es menos frecuente que la del sistema nervioso central (SNC) y ocurre en un 17,7% de los casos. Presentamos el caso de una paciente con diagnóstico de lupus neuropsiquiátrico de presentación atípica.

Metodología: Se realiza un análisis retrospectivo de la historia clínica de la paciente, así como búsqueda bibliográfica a través de pubmed utilizando los términos: "Lupus" "neurologic manifestations" "optic neuritis" "peripheral nervous system".

Caso clínico: Se trata de una paciente de 54 años, con diagnóstico de LES sin tratamiento, que instala un cuadro agudo de neuritis óptica unilateral, parálisis facial periférica bilateral, polineuropatía sensitivo-motora severa asimétrica de miembros inferiores evidenciándose en RNM 2 infartos gangliobasales agudos. El cuadro se acompañó de fiebre elevada persistente, con relevo infeccioso negativo, y lesiones eritematosas maculopapulares a nivel de ambos MMII. Se encontraron niveles de ANA 1/640 y Anti DNA positivo. Los anticuerpos para síndrome antifosfolípídico fueron negativos. Se realizó diagnóstico de lupus neuropsiquiátrico con posterior tratamiento con metilprednisolona, hidroxiclороquina y ciclofosfamida con buena evolución clínica.

Conclusiones: Las manifestaciones neuropsiquiátricas del LES ocurren tanto en contexto de enfermedad conocida, como en ausencia de diagnóstico previo. El compromiso del SNC es característico y el de SNP menos frecuente y habitualmente asociado a compromiso de SNC. Hemos presentado el caso de una paciente con LES Neuropsiquiátrico de presentación atípica, con historia centrada en SNP y dentro de ellas con manifestaciones típicas, asociado a hallazgos paraclínicos de compromiso de SNC. Destacamos la importancia de un diagnóstico y tratamiento oportuno dado la gravedad del cortejo sintomático y su potencial reversibilidad con tratamiento oportuno.

Semana Médica del Hospital Maciel

23-26 de mayo 2017

Hospital Maciel - Anfiteatro Sagra (25 DE MAYO 174)



23-24 de mayo

10 créditos

Clínica Médica 1

Prof. Dr. Jorge Facal

Anticoagulación en el siglo XXI: viejos dilemas, nuevas herramientas

Coordinación general: Prof. Adj. Dra. Adriana Solari

Anticoagulación en situaciones especiales en:

- Patología cardiovascular
- Enfermedad cerebrovascular
- Enfermedad tromboembólica venosa

Invitados

Cardiología

Dr. José Patrilli
Dr. Pablo Asadurian
Dr. Walter Reyes
Dr. Juan Pablo Costabel (Argentina)

Hematología

Dra. Elena de Lisa
Dra. Cecilia Carrizo
Dra. Cecilia Guillermo

Neurología

Dra. Beatriz Arcieri
Dr. Andrés Boero

25-26 de mayo

13 créditos

Clínica Médica 3

Prof. Dra. Alba Larre Borges

Prof. Dr. Álvaro Huarte

Vacunación y profilaxis en situaciones especiales

Coordinación general: Prof. Adj. Sandra Consani

- Vacunación en inmunodeprimidos no VIH
- Vacunación en viajeros
- Profilaxis infecciosa en inmunodeprimidos no VIH

Invitados

Hematología

Dr. Gabriel Borelli

Infectología

Dr. Fabio Grill
Dra. Marcela Zurmendi

Neumología

Dr. Pablo Curbelo
Dra. Ana Gruss
Dra. Lucía Fernández

Ministerio de Salud Pública

Dra. Teresa Picón

INSCRIPCIONES E INFORMES

- ↳ Verónica Walss | 094 910 275 | climed3maciel@gmail.com
- ↳ Diego Rodríguez | 099081451 | climed1maciel@gmail.com

- ↳ Al inscribirse se entregará material bibliográfico.
- ↳ Al finalizar certificado de aprobación y/o asistencia
- ↳ Costo: Médicos \$500 - Estudiantes \$300

AUSPICIAN: > Dirección del Hospital Maciel
> Sindicato Médico del Uruguay
> Federación Médica del Interior
> Sociedad de Medicina Interna del Uruguay



índice

Anticoagulación en el Siglo XXI: viejos dilemas, nuevas herramientas	94
Tema 1: Anticoagulantes orales de acción directa. Generalidades farmacológicas	95
Tema 2: Manejo del sangrado en pacientes tratados con anticoagulantes de acción directa.....	99
Tema 3: Anticoagulantes orales de acción directa en el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa (ETE)	102
Tema 4: Anticoagulantes orales de acción directa en la profilaxis primaria del tromboembolismo venoso: rol en ortopedia	109
Tema 5: Anticoagulación en situaciones clínicas desafiantes en patología cardiovascular	112
Tema 6: Anticoagulación en ACV isquémico: indicaciones y controversias Estados protrombóticos	123
Tema 7: ACV de causa indeterminada ¿Tiene indicación de anticoagulación?	127
Tema 8: Trombosis venosa cerebral en el adulto	130
Tema 9: Disecación arterial	134
Tema 10: AIT reiterado	138
Vacunación y Profilaxis infecciosa en situaciones especiales	141
Tema 11: Vacunación en terapias inmunosupresoras	142
Tema 12: Vacunación en pacientes con asplenia	149
Tema 13: Vacunación en receptores de trasplante de órgano sólido	153
Tema 14: Vacunas en pacientes con enfermedades crónicas prevalentes	156
Tema 15: Vacunación para viajeros	161
Tema 16: Vacunas de interés en la actualidad	168
Tema 17: Vacunación en el Personal Sanitario Realidad y Controversia	177
Tema 18: Profilaxis de tuberculosis en el uso de inmunosupresores	182
Tema 19: Pneumocystosis pulmonar en inmunodeprimidos no VIH ¿Cuándo indicar profilaxis?.....	187



Anticoagulación en el Siglo XXI: viejos dilemas, nuevas herramientas

Clínica Médica “1” Prof. Dr. Jorge Facal.

Facultad de Medicina. UdelaR

Coordinación: Dra. Adriana Solari

Introducción

La necesidad de anticoagulación, su oportunidad, el agente a utilizar y por cuanto tiempo, son temas en permanente revisión. El porcentaje de pacientes anticoagulados tanto en el ambiente hospitalario como extrahospitalario es elevado por el número de patologías de alta prevalencia que se favorecen de esta conducta terapéutica. En la etapa diagnóstica es frecuente enfrentarse a la decisión de cuando corresponde estudiar a un paciente que presenta un evento tromboembólico y cuál es la forma más adecuada de hacerlo de acuerdo al escenario clínico de cada paciente. En lo que respecta a la terapéutica, el internista se ve expuesto a la toma de decisión en diversas situaciones clínicas, que dada su heterogeneidad difieren en cuanto a la duración de la terapia a largo plazo, los agentes recomendados en monoterapia o en combinación con agentes antiagregantes y todo ello balanceando riesgo- beneficio de acuerdo a las características particulares de cada paciente y los riesgos de complicaciones.

En medicina interna se ha desarrollado vasta experiencia en el uso de los antagonistas de la vitamina K para el tratamiento a largo plazo del paciente que requiere anticoagulación, pero en los últimos años se ha asistido a la llegada de agentes con otros mecanismos de acción, como son los inhibidores directos de la trombina y del factor X activado. Por todo lo expuesto, hemos seleccionado para este curso revisar en base a la evidencia actual la anticoagulación tanto con las herramientas terapéuticas clásicas como con las más recientes, en situaciones clínicas frecuentes y/o desafiantes en patología cardiovascular, (CV) enfermedad tromboembólica venosa (ETEV) y enfermedad cerebrovascular. (ECV)

Tema1:

Anticoagulantes orales de acción directa. Generalidades farmacológicas

Introducción

Dra. Yesika de León
Residente Medicina Interna

Dr. Martin Yandian
Asistente Clínica Médica

Dr. Jorge Menoni
Prof. Adjunto Clínica Médica

Dr. Gabriel Maciel
Prof. Agregado Clínica Médica

En los últimos años se han desarrollado nuevos anticoagulantes con mecanismos de acción más específicos, eficaces y con mayor margen terapéutico de forma que no necesiten control con laboratorio, tengan menores efectos secundarios y puedan ser administrados por vía oral, las cuáles son evidentes ventajas sobre los anticoagulantes convencionales.

Los anticoagulantes orales directos (ACODs) se clasifican en dos grupos dependiendo de su mecanismo de acción: los dirigidos a la inhibición directa de la trombinay los inhibidores del factor Xa. Los inhibidores directos de la trombina (Dabigatran) también inhiben la agregación plaquetaria inducida por la misma y los inhibidores del Factor Xa (Rivaroxaban, Apixaban, Endoxaban) interrumpen la cascada de la coagulación, reduciendo la formación de trombos sin presentar acción sobre las plaquetas. En nuestro medio se encuentran disponibles Dabigatran, Rivaroxaban y Apixaban.⁽¹⁾

Farmacocinética y farmacodinamia

Dabigatran etexilato es un pro fármaco que no muestra ninguna actividad farmacológica, tras la administración oral se absorbe y mediante acción enzimática se transforma en Dabigatran, en cambio Rivaroxaban y Apixaban no poseen pro fármacos ^(1,4,5).

Estos fármacos comparten la característica de poder ser administrados en conjunto o alejados de los alimentos, dado que no interfieren en su acción.

Tanto Rivaroxaban como Apixaban presentan su máximo de acción a las 3 horas de ingeridos con semivida plasmática similar entre 7 y 12 horas ⁽¹¹⁾. Dabigatran inicia su acción entre la primer y tercer hora luego de su administración, con semivida de eliminación de 7 a 9 hs ⁽¹⁰⁾.

La eliminación es fundamentalmente renal en el caso del Dabigatran (80%) y Rivaroxaban (66%) siendo de menor entidad en el Apixaban (25%), lo cual tiene trascendencia a la hora de considerar las comorbilidades de los pacientes ⁽¹⁾.

Rivaroxaban se metaboliza a través de los citocromos CYP3A4, CYP2J2 y también por otros mecanismos independientes de CYP. Apixaban también es oxidado a través de mecanismos dependientes de CYP3A4 con contribuciones de menor importancia de las isoenzimas CYP1A2 y CYP2J2. En cambio, Dabigatran no inhibe las isoenzimas 1A2, 2A6, 2B6, 2C9-Arg, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4 del CYP *in vitro* ⁽¹⁰⁾.

En la tabla 1 se resumen las principales características farmacológicas de estos medicamentos.

Todos los ACODs afectan los parámetros de la coagulación con prolongación del TP y TTPA, en relación a la dosis⁽²⁾. Como consecuencia podrán determinar pruebas de la coagulación fosfolípido dependientes alteradas, y por consiguiente positivas para Anticoagulante Lúpico, por lo que deberá individualizarse cada caso ^(2,3).

	DABIGATRAN	RIVAROXABAN	APIXABAN
Mecanismo de acción	Factor IIa	Factor Xa	Factor Xa
Pro fármaco	Si	No	No
Farmacocinética T max	1,25-3hs	2-4hs	1-3hs
Vida Media	7 a 9hs	7-11hs	12 hs
Interferencia con citocromos	No	CYP3A4	CYP3A4
Farmacos contraindicados	Ketoconazol, Ciclosporina, Itraconazol, Tacrolimus, Dronedarona	Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Ritonavir	Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Ritonavir

Tabla 1: Características farmacológicas (1,9)

Interacciones farmacológicas

Existen múltiples fármacos con los cuales hay que tener precaución si se administran junto a los ACODs. La Rifampicina, Carbamacepina y Fenitoina pueden disminuir su concentración plasmática y por lo tanto no se recomienda su uso⁽²⁾. Están contraindicados los ACODs en caso de administración de antimicóticos azólicos (Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol). Dabigatran también está contraindicado si el paciente recibe Ciclosporina, Tacrolimus y Dronedarona. Se debe reducir su dosis si se administra en conjunto con el Verapamilo y se debe tener precaución si concomitantemente recibe Amiodarona. Rivaroxaban y Apixaban están contraindicados en enfermos que ingieren inhibidores de la proteasa del VIH (Ritonavir)⁽¹²⁾.

No se han detectado interacciones relevantes con los inhibidores de la bomba de protones o de los receptores de histamina. La administración conjunta con otros fármacos antitrombóticos, incrementa el riesgo hemorrágico. Pueden administrarse con fármacos antiagregantes bajo vigilancia estrecha y no deben ser administrados con otros fármacos anticoagulantes.

Indicaciones terapéuticas

Se citan las indicaciones terapéuticas aprobadas actualmente para los ACODs, las que se desarrollarán más adelante⁽²⁾. Estas son:

- Prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o rodilla programadas.
- Prevención de ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos portadores de fibrilación auricular no valvular con índice CHA2DSVAS2C mayor o igual a 2.
- Tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa, tanto para trombosis venosa profunda como para tromboembolismo pulmonar.

Existen nuevos ensayos clínicos en vistas a nuevas aplicaciones de dichos fármacos.

En la Tabla 2 se resumen dosis y duración de tratamiento.

Indicaciones	DABIGATRAN	RIVAROXABAN	APIXABAN
Prevención TEV en artroplastia electiva de rodilla y cadera	220 mg vo una vez al día AR: 10 días AC:28-35 días 150 mg vo en ClCr 50-30 ml/min, más de 75 años o que reciben verapamilo, amiodarona, quinidina	10 mg vo día AC: 5 semanas AR: 2 semanas	2,5 mg vo cada 12 hs AC: 32-38 días AR: 10-14 días
Prevención de embolias sistémicas e ictus en pacientes adultos con FA no valvular	150 mg vo día Tratamiento prolongado. 110 mg vo cada 12 hs en mayores de 80 años o uso de verapamilo	20 mg vo día. Tratamiento prolongado. 15 mg vo si ClCr entre 50-15 ml/min	5mg vo cada 12 hs Si ClCr menor a 30 ml min: 2,5 mg cada 12 hs
Tratamiento TVP EP y prevención de recurrencias	150 mg vo cada 12 hs después del tratamiento con anticoagulante parenteral al menos 5 días. Duración de individualizada	15 mg vo cada 12 hs durante 21 días, continuar 20 mg vo. Duración individualizada Si ClCr entre 50-15 ml/min se recomienda al día 22 continuar con 15 mg vo día	10 mg cada 12 hs por 7 días seguidos de 5 mg hasta finalizar tratamiento Duración individualizada

Tabla 2: Dosis y duración de tratamiento (1, 5, 6, 7, 8)

AR: artroplastiaderodilla. AC: artroplastiadecadera. FA: fibrilación auricular. TVP: trombosis venosa profunda. EP: embolia pulmonar. ClCr: aclaramiento de creatinina

Contraindicaciones

En general los ACODs comparten las mismas contraindicaciones relativas y precauciones que cualquier fármaco antitrombótico. Es de importancia individualizar cada caso clínico a la hora de prescribir dichos fármacos, considerando el riesgo y beneficio de su indicación terapéutica. Nombraremos aquellas más relevantes⁽⁹⁾.

- Pacientes que no colaboran y no están bajo supervisión permanente (deterioro cognitivo significativo, alcohólicos o trastornos psiquiátricos)
- Caídas frecuentes

- Embarazo
- Hemorragia aguda (al menos durante las primeras semanas tras el episodio) incluyendo hemorragia gastrointestinal, intracraneal, urogenital o del sistema respiratorio. Intervenciones quirúrgicas recientes o previstas en el sistema nervioso central
- Hipertensión grave y o no controlada
- Enfermedad hepática grave
- Alteraciones de la hemostasia hereditarias o adquiridas con riesgo clínicamente relevante de hemorragia

Poblaciones especiales

En cuanto a los perfiles farmacocinéticos, no se detectaron diferencias entre los hombres, mujeres o personas de edad avanzada, si bien en estas últimas habrá que valorar comorbilidades asociadas y utilizarse con precaución en pacientes mayores de 75 años.

En embarazo y lactancia no hay datos o son limitados relativos al uso de ACODs por lo que debe evitarse en estas situaciones.

Enfermedad renal

Los datos disponibles indican que la concentración plasmática tanto del Rivaroxaban⁽³⁾ como de Dabigatran, aumenta significativamente en pacientes con insuficiencia renal, si bien los puntos de corte del aclaramiento de creatinina (ClCr) no están estrictamente estipulados. No se dispone de datos para el uso de ambos fármacos en pacientes con ClCr menor a 30 ml/min (insuficiencia renal severa) ya que fueron excluidos de la fase III de los ensayos, por lo que deberá utilizarse con precaución en esta situación, debiéndose evaluar riesgo y beneficio. No se recomienda su uso en pacientes con ClCr menor o igual a 15 ml/min. Apixaban está contraindicado en pacientes con ClCr menor o igual a 15 ml/min.

Enfermedad hepática

Apixaban no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática grave. Se debe tener precaución en pacientes en estadio Child A o B^(4,7). Rivaroxaban no ve afectado su perfil farmacocinético en hepatopatías moderadas, se debe evitar en Child B o C⁽⁵⁾. No se apreció ningún cambio en la exposición a Dabigatran^(2,6,8) en pacientes con Child B.

Bibliografía

- 1- Gines E, Garcia J, Lopez F, Roldan V. Guía sobre nuevos anticoagulantes Orales (Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia/Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. HosppitalClinic Barcelona Hospital Universitario Río Hortega Valla. 2015.
- 2- Ricardo Forastiero Diagnóstico de laboratorio de anticuerpos antifosfolípidos / 2016. PhD. Departamento de Fisiología, Universidad Favaloro, Buenos Aires, Argentina. Acta Bioquímica 2016
- 3- Standardization of antiphospholipid antibody assays. Where do we stand? Culation Laboratory, Department of Clinical Chemistry, Microbiology and Immunology, Ghent University Hospital, Gent, Belgium. Lupus 2012
- 4- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al for the ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in non valvular atrial fibrillation. N Eng J Med. 2011; 365:883–891.
- 5- Granger CB, Alexander JH, Mc Murray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al: for the ARIISTOTLE committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Eng J Med 2011; 365:981–992.
- 6- Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, Yang S, Chernick M, Aikens TH, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion Circulation. 2012. Jan 18;123(2):131-6.
- 7- Lassen MR, Gallus A, Rakob GE, Pineo G, Chen D, Ramirez LM. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2) a randomised double blind trial. Lancet 2010. Mar 6;375(9717):807-15.
- 8- Dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial Fibrillation. Nice technological appraisal guidance 249. March 2012. Disponible en <http://www.nice.org.uk/guidance/ta249>.

- 9- Perez A, Eraso LH, Merli GJ. Implications of new anticoagulants in primary practice. Systematic Review. The international Journal of Clinical Practice 2013;67(2):139-156.
- 10- Dabigatran. Summary of th characteristics of Product (SmPC) 2015. Disponible en http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000829/human_med_000981.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
- 11- Rivaroxavan. Sumary of th characteristics of Product (SmPC) 2015. Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf.
- 12- Apixaban Sumary of th characteristics of Product (SmPC) 2015. Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf.

Tema 2:

Manejo del sangrado en pacientes tratados con anticoagulantes de acción directa

Introducción

Dra. Yesika de León
Residente Medicina Interna

Dr. Martín Yandian
Asistente Clínica Médica

Dr. Jorge Menoni
Prof. Adjunto Clínica Médica

Dr. Gabriel Maciel
Prof. Agregado Clínica Médica

El sangrado es la principal complicación del tratamiento anticoagulante. Los anticoagulantes de acción directa (ACOD) presentan menor o igual riesgo de sangrado que la Warfarina ^(1,2,3). En un metaanálisis realizado por Chai-Adisaksopha, et al., la tasa de letalidad por sangrado en pacientes que recibían ACOD fue de 7,6% versus 11% en pacientes bajo tratamiento con Warfarina ⁽¹⁾. Esto se debe a una menor frecuencia de hemorragias intracraneales a pesar de un mayor riesgo de sangrado gastrointestinal ^(1,3,4).

Existe escasa evidencia clínica sobre las complicaciones hemorrágicas de los ACOD. Esta se remite a estudios en vitro, modelos animales y ensayos clínicos con voluntarios humanos sanos por lo que la mayoría de las recomendaciones se formulan a partir de opinión de expertos ⁽⁵⁾. Con excepción del Dabigatran, no disponemos de agentes específicos de reversión del efecto anticoagulante, ni de pruebas de coagulación específicas estandarizadas en la práctica clínica para determinar el grado de anticoagulación ^(2,3,4,5).

El manejo de las complicaciones hemorrágicas en pacientes anticoagulados con ACOD debe ser individualizado. Debemos valorar el riesgo embólico/hemorrágico, la severidad del sangrado y el grado de anticoagulación ^(2,3,4,5).

Severidad del sangrado

La severidad del sangrado se establece según el grado de repercusión hemodinámica, hematimétrica y la localización del mismo de acuerdo a las definiciones que se presentan en la tabla 1.

Sangrado mayor potencialmente mortal	Hemorragia intracraneal sintomática, Caída de Hb ≥ 5 g/dl Transfusión de ≥ 4 unidades de sangre. Hipotensión que requiere inotrópicos. Requiere intervención quirúrgica hemostática.
Sangrado mayor moderado a severo.	Reducción de la Hb ≥ 2 g/dl Transfusión de ≥ 2 unidades de sangre Sangrado sintomático en un órgano crítico (intraocular, intracraneal asintomático, intraespinal, intramuscular con síndrome compartimental, retroperitoneal, intraarticular, pericárdica).
Sangrado menor o leve.	No cumple los criterios de hemorragia mayor (cutáneo, mucoso, retiniana sin afectación de la visión)

Tabla 1: Severidad del sangrado.

Tomado de: Tembourya F et al. Nuevos anticoagulantes orales: manejo de las complicaciones hemorrágicas. *Cardiocyte* 2014; 49 (3): 102-104

Grado de anticoagulación

El grado de anticoagulación depende de la dosis y del intervalo desde la última dosis. La reversión del efecto anticoagulante se produce luego de que ha transcurrido un tiempo igual a 5 vidas medias luego de la última dosis del ACOD, lo que es igual a 1-2 días en pacientes con función renal normal. Es importante detectar la afectación de la función renal y hepática para determinar si hay una prolongación de la vida media del fármaco secundaria a un defecto en la eliminación. En algunos casos las pruebas de coagulación convencionales (KPTT, TP, TT) pueden ser útiles para determinar el efecto anticoagulante residual, pero su normalidad no siempre se correlaciona con la ausencia de efecto anticoagulante ^(2,3,4). Existen pruebas de coagulación específicas que se correlacionan mejor con el grado de anticoagulación, como el inhibidor de trombina y el ETC (tiempo de coagulación de encarina) para Dabigatran y la determinación de la actividad del anti-Xa para Rivaroxaban y Apixaban, pero no están disponibles ni estandarizadas para la práctica clínica ^(2,3,4).

Se debe valorar la presencia de fármacos concomitantes que aumentan el riesgo de sangrado (Aspirina, Clopidogrel) o aquellos que interfieren con el metabolismo de los ACOD alterando sus concentraciones plasmáticas^(2,3). Los ACOD se metabolizan por la glicoproteína P por lo que la administración concomitante de fármacos que inhiben esta proteína como la Amiodarona, Verapamilo, Ketoconazol, Quinidina y Claritromicina puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas lo que puede derivar en complicaciones hemorrágicas^(2,3). En la eliminación de Rivaroxaban y Apixaban participa también la CYP3A4 por lo que de la misma manera se deben tener en cuenta las interacciones con los inhibidores de esta enzima (azoles, inhibidores de la proteasa)^(2,3).

Tratamiento de las complicaciones hemorrágicas

Hemorragia menor

En las hemorragias menores o leves se deben aplicar medidas hemostáticas locales, se puede discontinuar temporalmente o incluso mantener el tratamiento anticoagulante valorando riesgo de sangrado versus trombosis⁽³⁾.

Hemorragia mayor moderada o severa

El tratamiento será inicialmente se soporte de la hemodinamia, transfusión de hemoderivados y hemostasia endoscópica o quirúrgica según necesidad^(2,3,4,5).

Se suspenderá la anticoagulación y eventualmente se puede realizar rescate del fármaco con lavado gástrico y carbono activado si la última dosis fue lo suficientemente reciente como para que el fármaco no absorbido esté presente en el tubo digestivo (Dabigatran: dos horas, Rivaroxaban y Apixaban: cuatro a seis horas)^(2,3,4,5).

Hemorragia mayor potencialmente fatal

Se pondrán en práctica las medidas anteriormente descritas a las que pueden sumarse tratamientos específicos. En el caso de Dabigatran el fármaco puede ser removido de la circulación por hemodiálisis en pacientes que presentan insuficiencia renal^(2,5,6). Rivaroxaban y Apixaban presentan una alta afinidad por proteínas plasmáticas por lo que la hemodiálisis no es efectiva, en estos casos podría realizarse hemoperfusión con carbono activado, si bien la experiencia se limita a estudios in vitro.^(3,4,5)

Como tratamiento adyuvante se pueden realizar terapias prohemostáticas como agentes antifibrinolíticos (ácido tranexámico, ácido ϵ -aminocaproico).⁽²⁾ En caso de plaquetopenia < 70.000/mm³ o que el paciente esté bajo tratamiento antiagregante, se recomienda la transfusión de concentrados plaquetarios, pudiendo ser de utilidad el tratamiento con desmopresina si se sospecha alteración de la función plaquetaria^(2,3).

Actualmente se dispone de un fármaco específico para la reversión de la anticoagulación con Dabigatran, el Idarucizumab. Consiste en fragmentos de anticuerpos específicos de Dabigatran humanizados (Fab), que se unen al Dabigatran libre y unido a la trombina neutraliza su actividad⁽⁷⁾. Su uso se limita a sangrados amenazantes; sangrados moderados- severos en los que las anteriores medidas han sido ineficaces o en aquellos que requieren cirugía inmediata⁽⁷⁾. Se administra en 2 dosis de 2,5 gr intravenoso, separadas por 15 min⁽⁷⁾.

En los casos en que este antídoto no esté disponible o en los pacientes anticoagulados con los inhibidores del factor Xa que presenten un sangrado amenazante o moderado-severo que no responda a las medidas iniciales, se pueden utilizar concentrados de complejos de protrombina (PCC).

Se remite al lector a la tabla 2 para repasar las definiciones de estos complejos. Su eficacia no ha sido validada para los sangrados con ACOD, siendo bien conocido su alto potencial trombótico, por lo que su uso se reserva para situaciones de alto riesgo vital⁽²⁾. Se prefiere aPCC (80 U / kg) sobre 4PCC para el sangrado asociado a Dabigatran, mientras que 4PCC (50 U / kg) sobre aPCC para Rivaroxaban o Apixaban^(2,4). El factor VIIa recombinante es otra opción terapéutica, pero el riesgo de complicaciones trombóticas es superior^(3,5). La transfusión de plasma fresco solo se recomienda si el paciente asocia coagulopatía dilucional o por consumo o insuficiencia hepática⁽³⁾.

Se encuentra aún en estudio Andoxanet alfa un agente de reversión de todos los inhibidores del factor Xa; tanto directos como Rivaroxaban y Apixaban, como los indirectos (heparinas de bajo peso molecular y fondaparinux)⁽⁸⁾. Es una proteína humana modificada recombinante que carece de propiedades catalíticas intrínsecas y compite con el factor Xa uniéndose a los inhibidores de éste⁽⁸⁾. El ANNEXA-4 un estudio prospectivo, multicéntrico, evaluó 67 pacientes

con sangrado mayor luego de la administración de Andexanet evidenció una reducción significativa de la actividad anti-factor Xa y una hemostasia eficaz en el 79% de los casos ⁽⁶⁾.

Concentrados de complejos de protrombina contienen factores de la coagulación y anticoagulantes (proteína C y S) purificados a partir del plasma. Existen varios productos que consisten en factores de coagulación en el estado activado y no activado. Los factores de coagulación que circulan en forma no activada, se activan solo a nivel de la herida. Por el contrario, los productos activados pueden promover la hemostasia directamente.

PCCs no activados (PCCs): 3 factores PCC: II, IX y X 4 factores PCC: II, VII, IX y X

PCCs activados (aPCCs): son PCCs que contienen al menos un factor en la forma activada.

Tabla 2: Factores de la coagulación

En la figura 1 se esquematiza el manejo de la hemorragia en pacientes anticoagulados con ACOD según el grado de severidad del sangrado.

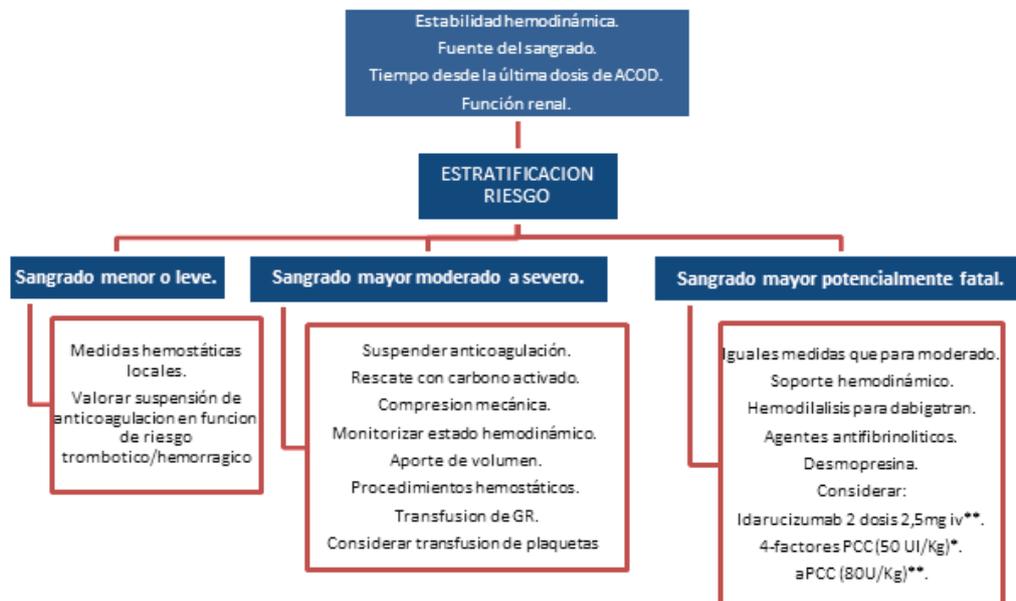


Figura 1: Manejo de la hemorragia en el paciente anticoagulado con ACOD

Bibliografía

- 1- Chai-Adisaksopha C, Hillis C, Isayama T, et al. Mortality outcomes in patients receiving direct oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Haemost* 2015; 13:201
- 2- D. M. Siegal, D. A. Garcia, M. A. Crowther. How I treat target-specific oral anticoagulant-associated bleeding. *Blood*, 2014; 123 (8): 1152-1158.
- 3- D. M. Siegal, M. A. Crowther. Acute management of bleeding in patients on novel oral anticoagulants. *European Heart Journal*. December 2012. Extraído de <http://eurheartj.oxfordjournals.org/>
- 4- C. Chai-Adisaksopha, C. Hillis, W. Lim, K. Boonyawat, K. Moffat, M. Crowther. Hemodialysis for the treatment of dabigatran-associated bleeding: a case report and systematic review. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2015. 13: 1790–1798.
- 5- S. Kaatz, P. A. Kouides, D. A. Garcia, A. C. Spyropoulos, M. Crowther, J. D. Douketis, et. al. Guidance on the emergent reversal of oral thrombin and factor Xa inhibitors. *American Journal of Hematology* 2012. 87: 141–145.
- 6- F. Tembourya, M. Buforna, F. Cabrera-Buenob. Nuevos anticoagulantes orales: manejo de las complicaciones hemorrágicas. *Cardiocoore* 2014; 49(3): 102-104
- 7- C.V. Pollack, P. A. Reilly, J. Eikelboom, S. Glund, P. Verhamme, R. A. Bernstein, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *The New England Journal of Medicine* 2015; 373: 511-20.
- 8- S. J. Connolly, T. J. Milling, J. W. Eikelboom, C. M. Gibson, J. T. Curnutte, A. Gold, et al. Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *The New England Journal of Medicine*, 2016; 375:1131-41.

Tema 3:

Anticoagulantes orales de acción directa en el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa (ETEVE)

Introducción

Dra. Yesika de Leon
Residente Medicina Interna

En la siguiente revisión se analiza el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa (ETEVE) con los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD), existen en la actualidad cuatro: Dabigatrán, Rivaroxabán, Apixabán y Edoxabán. Nos referiremos únicamente a los tres primeros ya que son los disponibles en Uruguay.

Dr. Martín yandian
Asistente Clínica Médica

Dr. Jorge Menoni
Prof. Adjunto Clínica Médica

La ETEVE incluye la trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP), constituye un grave problema de salud con una incidencia anual estimada del 0.1 al 0.27%, afecta al 5% de la población durante su vida y conlleva una elevada morbimortalidad^(1, 2).

Dr. Gabriel Maciel
Prof. Agregado Clínica Médica

La anticoagulación es el pilar de la terapia para la ETEVE. El propósito de la misma es prevenir la extensión del trombo, evitar la embolización pulmonar y muerte, y disminuir el riesgo de trombosis recurrente, mayor en los primeros 3 meses posteriores al diagnóstico^(3, 4).

Existen tres fases en el tratamiento de la ETEVE: fase aguda (primeros 5-10 días desde el diagnóstico), tratamiento a largo plazo (final de la fase aguda hasta 3 a 6 meses) y extendido o prolongado (más allá de 3 a 6 meses)^(3, 4).

La duración total del tratamiento va a estar determinada por la etiología. Será diferente si es provocado, no provocado o asociado a malignidad. Depende también del balance entre el beneficio de la prevención de la recurrencia con el posible riesgo hemorrágico. En el caso de ETEVE provocado asociado a un factor de riesgo transitorio se recomiendan 3 meses, sin embargo, algunos expertos siguen recomendando 6 meses. Los pacientes que presentan factores de riesgo persistentes (trombofilias, cáncer activo) o una ETEVE no provocada (sin factor de riesgo trombótico identificable), tienen un riesgo de recurrencia significativo por lo que en estos pacientes se plantea una duración prolongada mayor a 6 meses dependiendo del riesgo de hemorragia^(3, 4).

Estudios clínicos con ACOD en ETEVE

Diversos ensayos clínicos de fase III con los ACOD han demostrado su eficacia y seguridad en comparación con la terapia convencional con heparina seguido de Warfarina en el tratamiento en la fase aguda y en la prevención secundaria (estudios RE-COVER, RE-COVER II, REMEDY y RE-SONATE para Dabigatrán, estudios EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE y EINSTEIN -EXT para Rivaroxabán, estudio AMPLIFY y AMPLIFY-EXT para Apixabán)^(5, 6, 7). Los principales resultados de los ensayos clínicos con ACOD se muestran en tablas 1 y 2⁽⁷⁾.

Nuevos anticoagulantes orales en el tromboembolismo venoso: comparación con heparina de bajo peso molecular/antagonista de vitamina K o este último solo							
Estudio	EINSTEIN-DVT	EINSTEIN-PE	RE-COVER I	RE-COVER II	RE-MEDY	AMPLIFY	Hokusai-VTE
Número de pacientes	3.449	4.832	2.539	2.568	2.866	5.395	8.292
Edad media (años)	56,1	57,7	54,7	54,9	54,5	57	55,8
NACO/dosis	Rivaroxabán 15mg x2 días (15 días), seguido de 20 mg/día	Rivaroxabán 15mg x2 días (15 días), seguido de 20 mg/día	Heparina/dabigatrán 150mg x2/día	Heparina/dabigatrán 150mg x2/día	Dabigatrán 150mg x2/día	Apixabán 10mg x2 días (7 días), seguido de 5mg x2/día	Enoxaparina o heparina/edoxabán 60 mg/día o 30 mg/día
Diseño	Aleatorizado, abierto, no inferioridad	Aleatorizado, abierto, no inferioridad	Aleatorizado, doble ciego, no inferioridad	Aleatorizado, doble ciego, no inferioridad	Aleatorizado, doble ciego, no inferioridad	Aleatorizado, doble ciego, no inferioridad	Aleatorizado, doble ciego, no inferioridad
Duración (meses)	3, 6 o 12	3, 6 o 12	6	6	6-36	6	3-12
Criterios de exclusión CrCl	< 30mL/min	< 30mL/min	< 30mL/min	< 30mL/min	< 30mL/min	Insuficiencia renal severa	< 30mL/min
Hepatopatía	Excluido	Excluido	Excluido	Excluido	Excluido	Excluido	Excluido
AINE	No recomendado	No recomendado	No indicado	No indicado	No indicado	No indicado	Excluido
TEV recurrente (%)	2,1 vs. 3	2,1 vs. 1,8	2,4 vs. 2,1	2,3 vs. 2,2	1,8 vs. 1,3	2,3 vs. 2,7	3,2 vs. 3,5
Hemorragia mayor o clínicamente relevante (%)	8,1 vs. 8,2	10,3 vs. 11,4	5,6 vs. 8,8	5 vs. 7,9	5,6 vs. 10,2	4,3 vs. 9,7	8,5 vs. 10,3
AINE: antiinflamatorios no esteroideos; AVK: antagonista vitamina K; CrCl: aclaramiento de creatinina; HBPM: heparina de bajo peso molecular; NACO: nuevos anticoagulantes orales; TEV: tromboembolismo venoso.							

Tabla 1

Diseño y resultado de los estudios de extensión en el tromboembolismo venoso: nuevos anticoagulantes orales vs. placebo			
Estudio	EINSTEIN-Extension	AMPLIFY-Extension	RE-SONATE
Número de pacientes	1.197	2.486	1.353
Edad media (años)	58,3	56,7	55,8
Diseño	Aleatorizado, doble ciego	Aleatorizado, doble ciego	Aleatorizado, doble ciego
NACO/dosis	Rivaroxabán 20 mg/día	Apixabán 5 mg x2 día o 2,5mg/ x2 día	Dabigatrán 150mg x2/día
Duración (meses)	6-12	6-12	6-18
Criterios de exclusión CrCl	< 30mL/min	< 25mL/min	< 30 mL/ min
Hepatopatía	Exclusión	Exclusión	Exclusión
Cáncer activo	Exclusión si expectativa < 3 meses	Exclusión si anticoagulación indefinida	Exclusión
Antiasresación	AAS/clopidogrel permitido	Monoterapia permitida	No indicado
TEV recurrente (%)	1,3 vs. 7,1 (p<0,001)	Apixabán 5 mg -1,7 vs. 8,8 (p< 0,001). Apixabán 2,5 mg- 1,7 vs. 8,8 (p< 0,001)	0,4 vs. 5,6 (p< 0,001)
Hemorragia mayor o clínicamente relevante (%)	6,1 vs. 1,2	Apixabán 5mg-4,3 vs. 2,7. Apixabán 2,5 mg- 3,2 vs. 2,7	5,3 vs. 1,8
Mortalidad (%)	0,2 vs. 0,3	Apixabán 5mg-0,5 vs. 1,7. Apixabán 2,5 mg-0,8 vs. 1,7	No calculada
AAS: ácido acetil salicílico; CrCl: aclaramiento de creatinina; NACO: nuevos anticoagulantes orales; NS: no significativo; TEV: tromboembolismo venoso.			

Tabla 2

Tabla 1 y Tabla 2

Extraído de: Páramo J, Alfonso A, Lecumberri R. Nuevos anticoagulantes orales en el tratamiento del tromboembolismo venoso: análisis crítico de los resultados clínicos. *Angiología*. 2015; 67(5):409-414.

Fase aguda: El estudio RE-COVER I y RE-COVER II (igual diseño con mayor cantidad de pacientes asiáticos) comparó heparina/dabigatrán 150 mg 2 veces al día con heparina/warfarina en la prevención de TEV recurrente o fatal y demostró no inferioridad, con una menor incidencia de eventos hemorrágicos mayores o clínicamente relevantes⁽⁶⁾. Se han obtenido resultados similares con Rivaroxabán comparado con Enoxaparina/Warfarina, tanto en trombosis venosa profunda proximal sintomática (EINSTEIN-DVT) como en embolismo pulmonar (EINSTEIN-PE). Ambos estudios encontraron que Rivaroxabán fue no inferior en la prevención de TEV recurrente,

con una incidencia similar de eventos hemorrágicos^(9, 10). El estudio AMPLIFY demostró que Apixabán fue no inferior a la terapia convencional, y se asoció con un riesgo significativamente menor de complicaciones hemorrágicas mayores o clínicamente relevantes⁽¹²⁾. Un metanálisis que incluyó 6 ensayos clínicos, los anteriores más uno de Endoxabán (n = 27.069) evaluó el tratamiento de ETEV aguda comparando los ACOD, concluyó que no difieren en términos de eficacia, siendo el Apixabán superior debido a un perfil de riesgo de hemorragia menor que el resto de los estudiados⁽¹⁴⁾.

Prevención secundaria: El estudio RE-MEDY comparó Dabigatrán con Warfarina durante 6 a 36 meses tras el tratamiento inicial del ETEV, mostró no inferioridad con una menor incidencia de complicaciones hemorrágicas, si bien en el grupo de Dabigatrán se observó una tasa más elevada de síndromes coronarios en relación con Warfarina⁽⁵⁻⁷⁾. El estudio RE-SONATE comparó Dabigatrán con placebo durante 6-18 meses tras el tratamiento inicial, demostró mayor eficacia, con una tasa baja de episodios hemorrágicos mayores⁽⁵⁻⁷⁾. El estudio EINSTEN-Extension demostró que Rivaroxabán durante 6-12 meses tras el tratamiento inicial se asoció con una reducción significativa de ETEV recurrente en comparación con placebo, con un aumento no significativo de la tasa de eventos hemorrágicos⁽¹¹⁾. En el estudio AMPLIFY-Extension se analizaron 2 dosis de Apixabán (5 y 2,5 mg), y ambas fueron superiores al placebo en la prevención de ETEV, con una tasa de hemorragia similar^(5-7, 13).

Fármacos (indicaciones terapéuticas y dosis)

Las indicaciones terapéuticas aprobadas de estos anticoagulantes en ETEV incluyen: ^(4,5)

- Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP) hemodinámicamente estable, y prevención de las recurrencias en adultos.
- Profilaxis primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o rodilla (se tratará por separado).

Es importante destacar que estos agentes no están aprobados para el tratamiento del EP hemodinámicamente inestable, flegmasia cerúlea dolens, pacientes con insuficiencia renal severa $\text{ClCr} < 30 \text{ ml/min}$, insuficiencia hepática moderada o grave, embarazo, lactancia, síndrome antifosfolípido y cáncer activo.

Las dosis *estándar* recomendadas para el tratamiento inicial y prevención secundaria de la ETEV son: ⁽⁴⁾

- Dabigatrán: 150 mg dos veces al día.
- Rivaroxabán: 15 mg dos veces al día durante 21 días, seguido de 20 mg una vez al día.
- Apixabán: 10 mg dos veces al día durante siete días, seguido de 5 mg dos veces al día. Si la terapia continúa más allá de 6 meses, la dosis se reduce a 2,5 mg dos veces al día ⁽¹³⁾.

Sin embargo, la dosis de cada uno de ellos varía según la indicación clínica y debe ser individualizada según el tipo de paciente (poblaciones especiales).

Rivaroxabán y Apixabán son los únicos ACOD que han sido estudiados y aprobados para el tratamiento en monoterapia, es decir, sin pre tratamiento con heparina. Para el tratamiento con Dabigatrán se requiere la administración previa de heparina, durante 5 a 10 días, ya que su eficacia como monoterapia no ha sido estudiada ⁽⁴⁾.

Si se omite una dosis, se recomienda continuar con las dosis diarias restantes, no se debe tomar una dosis doble para compensar dosis individuales olvidadas.

Poblaciones especiales

En situaciones clínicas especiales que determinan mayor riesgo de hemorragia es necesario ajustar las dosis en relación a las características del paciente: edad, peso corporal, función renal, función hepática o si simultáneamente el paciente recibe inhibidores de la glicoproteína P y del CYP3A4 que pueden variar los niveles plasmáticos (ejemplo: antiarrítmicos, antimicóticos azólicos e inhibidores de la proteasa) ⁽¹⁵⁾. Tabla 3.

Dosis en situaciones especiales:

- Dabigatrán 110 mg 2 veces día.
- Rivaroxabán 15 mg día.
- Apixabán 2,5 mg c 12 hs.

		Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán
Edad (22)	<75 años ≥75 años(a)	No ajuste dosis Considerar reducción de dosis si asocia IR moderada u otros FR o si ≥ 80 años	No ajuste dosis Considerar reducción de dosis si CICr < 50 ml/min	No ajuste dosis No requiere ajuste dosis, considerar ≥ 80 años y otros FR
Peso corporal (23)	<50 Kg (b) >120 kg IMC > 40 kg / m ² (c)	No ajuste dosis Evitar uso	No ajuste dosis Evitar uso	No ajuste de dosis Evitar uso
Insuficiencia renal (24, 25)	CICr ≥ 50 ml/min Moderada CICr 30-49 ml/min Grave CICr 15-29 ml/min Severa < 15 ml/min	Dosis aprobada Considerar reducción de dosis si asocia FR Contraindicado Contraindicado	Dosis aprobada Reducción de dosis en tratamiento a largo plazo Exclusión de ensayos clínicos, evitar uso Contraindicado	Dosis aprobada Pacientes CICr < 25 ml/min excluidos de ensayos clínicos (d) Contraindicado
Insuficiencia hepática	Child-Pugh A Child-Pugh B y C	No ajuste dosis Contraindicado	No ajuste dosis Contraindicado	No ajuste dosis Contraindicado
Interacciones	Inhibidores de la glicoproteína P y del CYP3A4	No asociar (Verapamilo: reducción de dosis)	No asociar	No asociar
TGI	Gastritis, esofagitis o RGE	Reducción dosis	-	-

Tabla 3: Poblaciones especiales ⁽¹⁶⁻²¹⁾

FR Factores de riesgo

(a) TGI trastornos gastrointestinales

Con edad avanzada ≥ 75 años aumenta el riesgo de hemorragias asociado con un aumento en las concentraciones plasmáticas del ACOD en relación a la disminución del CICr. Se recomienda una reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada, o si asocia otros FR de sangrado como interacciones farmacológicas o TGI en el caso de Dabigatrán.

(b) Peso < 50 Kg no requiere ajuste de dosis por sí solo, considerar en caso otros FR concomitantes como edad avanzada, insuficiencia renal.

(c) Los datos de eficacia y seguridad de los nuevos anticoagulantes son limitados en personas obesas, basado en una revisión de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) se recomienda evitar estos agentes en los individuos con un índice de masa corporal (IMC) > 40 kg / m², o peso ≥ 120 kg ⁽²³⁾.

(d) Apixabán tiene la menor dependencia de eliminación renal, precaución Cr ≥ 1.5 mg/dl.

Cáncer activo

Es bien conocida la estrecha relación entre las enfermedades malignas y ETEV debido al estado de hipercoagulabilidad que estas generan. El índice de recurrencia de ETEV es 3 veces mayor en pacientes con cáncer. Por otro lado, presentan mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas mientras reciben el tratamiento anticoagulante. La HBPM es el tratamiento más eficaz y recomendado para la anticoagulación inicial y a largo plazo en estos pacientes. Existen pocos datos para apoyar el uso de los ACOD. Un metanálisis de seis estudios que incluyeron 1132 pacientes con TVP y cáncer, evaluó la eficacia y seguridad de los ACOD en comparación con el tratamiento convencional (heparina más warfarina). Ambas opciones presentaron tasas similares de recurrencia de TEV (4 frente a 6 %, odds ratio [OR], 0,63; IC del 95% 0,37-1,10) y hemorragia mayor (3,2 frente a 4,2 %, OR, 0,77; IC del 95%, 0,41 a 1,44). Se deben realizar otros estudios para confirmar estos resultados ⁽²⁶⁾.

Síndrome antifosfolípido (SAF): Existen muy pocos datos sobre la eficacia de los ACOD en el tratamiento del SAF, la Heparina seguida de Warfarina es la terapia preferida. Un ensayo clínico que compara Rivaroxabán con Warfarina en individuos con SAF está en estudio y los datos actuales son preliminares ⁽²⁷⁾.

Transición entre anticoagulantes

Debe garantizarse una anticoagulación adecuada y continua durante cualquier transición a un anticoagulante alternativo, se analizan los diferentes escenarios posibles (16-21, 25).

Dabigatrán a Warfarina: se debe ajustar el tiempo de inicio en función de la función renal del paciente, de la siguiente forma:

CrCl \geq 50 ml/min, iniciar AVK 3 días antes de suspender Dabigatrán

CrCl \geq 30 y $<$ 50 ml/min, iniciar AVK 2 días antes de suspender Dabigatrán

Rivaroxabán o Apixabán a Warfarina: Se deben administrar simultáneamente durante al menos dos días, hasta que el INR sea \geq 2,0, se debe medir el INR antes de la próxima dosis programada de Rivaroxabán o Apixabán. Durante los dos primeros días del periodo de cambio se utilizará la dosis inicial estándar de Warfarina, que se ajustará posteriormente en función de los resultados del INR.

AVK a ACOD: Cuando se cambia de un AVK a un ACOD, se debe suspender el AVK, monitorear el INR e iniciar ACOD cuando el INR sea \leq 2 y $<$ 3.

Cambio de tratamiento con heparina a ACOD y viceversa:

Anticoagulantes parenterales a ACOD: suspender el anticoagulante parenteral e iniciar ACOD 0-2 horas antes del momento previsto para administrar la siguiente dosis o en el momento de interrupción en caso de HNF.

ACOD a un anticoagulante parenteral: esperar 12 hs después de la última dosis de Dabigatrán y en el momento de la siguiente dosis programada para Rivaroxabán o Apixabán.

Pruebas de laboratorio y monitorización

Antes de iniciar el tratamiento con los ACOD las pruebas de laboratorio deben incluir: recuento plaquetario, crisis, creatinina sérica y función hepática. Durante el tratamiento no se requieren controles rutinarios de las pruebas de coagulación, debido a que los niveles de fármaco son relativamente predecibles para una dosis dada. Sin embargo, podría ser de utilidad la monitorización en el caso de complicaciones hemorrágicas o ante la necesidad de un procedimiento invasivo urgente.

Dabigatrán: Prolonga el tiempo de trombina diluida y tiempo de coagulación de ecarina dependiente de la dosis, siendo el método más sensible para evaluar el riesgo de sangrado, no ampliamente disponible. También prolonga el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA), pero su efecto no es dependiente de la dosis. No afecta al tiempo de protrombina (TP) ⁽²⁸⁻³⁰⁾.

Rivaroxabán: Prolonga el TP y TTPA dependiente de la dosis, la monitorización también puede llevarse a cabo a través de la determinación de la actividad anti factor X activado, que presenta una relación directa con la concentración plasmática debido al mecanismo de acción ⁽³¹⁻³³⁾.

Apixabán: Prolonga el TP, INR y el TTPA dependiente de la dosis, pero su efecto es mínimo a concentraciones terapéuticas y están sujetos a un alto grado de variabilidad. La medición de la actividad anti factor X activado es la prueba preferida para la monitorización de su actividad ⁽³⁴⁾.

Bibliografía

- 1- Carrier M, Le Gal G, Wells PS, Rodger MA. Systematic review: case fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding events among patients treated for venous thromboembolism. *Ann Intern Med*. 2010;152(9):578-589.
- 2- Tagalakis V, Patenaude V, Kahn SR, Suissa S. Incidence of and mortality from venous thromboembolism in a real-world population: the Q-VTE Study Cohort. *Am J Med*. 2013;126(9):e13-e21.
- 3- Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016; 149:315.
- 4- Wells P; Forgie M; Rodger M. Treatment of Venous Thromboembolism. *JAMA*. 2014;311(7):717-728. doi:10.1001/jama.2014.65
- 5- Perez A, Eraso L H, Merli G J. Implications of new anticoagulants in primary practice. *Int J Clin Pract*, February 2013, 67, 2, 139-156.
- 6- Wittkowsky AK. Novel oral anticoagulants and their role in clinical practice. *Pharmacotherapy*. 2011;31:1175-91
- 7- Páramo J.A. , Alfonso A. y Lecumberri R. Nuevos anticoagulantes orales en el tratamiento del tromboembolismo venoso: análisis crítico de los resultados clínicos. *Angiología*. 2015;67(5):409---414
- 8- Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; 361:2342.
- 9- EINSTEIN Investigators. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. *The New England Journal of Medicine* (2010).
- 10- EINSTEIN-PE Investigators. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. *The New England Journal of Medicine* (2012).
- 11- Romualdi E, Donadini Mand Ageno W. Oral rivaroxaban after symptomatic venous thromboembolism: the continued treatment study (EINSTEIN-Extension study). *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 9(7), 841-844 (2011).
- 12- Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369:799.
- 13- Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368:699.
- 14- Kang N, Sobieraj D M, Indirect treatment comparison of new oral anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism. *Thrombosis Research* 133 (2014) 1145-1151
- 15- Arcelus, J; Cairols, M; Granero, X; Jiménez, D; Vicente Llau, J; Monreal, M; Vicente, V. Nuevos anticoagulantes orales: una visión multidisciplinaria. *Medicina Clínica*, 2009-10-10, Volúmen 133, Número 13, Páginas 508-512
- 16- EMA. Ficha técnica de Pradaxa. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
- 17- EMA. Ficha técnica de Xarelto. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
- 18- EMA. Ficha técnica de Eliquis. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
- 19- FDA. Ficha Técnica de Pradaxa. Disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov/>
- 20- FDA. Ficha Técnica de Xarelto. Disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov/>
- 21- FDA. Ficha Técnica de Eliquis. Disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov/>
- 22- American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(11):2227-2246.
- 23- Martin K, Beyer-Westendorf J, Davidson BL, et al. Use of the direct oral anticoagulants in obese patients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2016; 14:1308.
- 24- Poulsen BK, Grove EL, Husted SE. New oral anticoagulants: a review of the literature with particular emphasis on patients with impaired renal function. *Drugs* 2012; 72:1739.
- 25- Turpie A; Kreutz R; Llau J; Norrving B; Haas S. Management consensus guidance for the use of rivaroxaban oral, direct factor Xa inhibitor. *Thrombosis and Haemostasis* (2012) doi:10.1160/TH12-03-0209

- 26- Vedovati MC, Germini F, Agnelli G, Becattini C. Direct oral anticoagulants in patients with VTE and cancer: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2015; 147:475.
- 27- <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=02157272>
- 28- Rao RB. Regarding the effect of dabigatran plasma concentrations. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:2885.
- 29- Reilly PA, Connolly SJ, Yusuf S, et al. Reply: regarding the effect of dabigatran plasma concentrations. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:2885.
- 30- Moore TJ, Cohen MR, Mattison DR. Dabigatran, bleeding, and the regulators. *BMJ* 2014; 349:g4517.
- 31- Hillarp A, Baghaei F, Fagerberg Blixter I, et al. Effects of the oral, direct factor Xa inhibitor rivaroxaban on commonly used coagulation assays. *J Thromb Haemost* 2011; 9:133.
- 32- Barrett YC, Wang Z, Frost C, Shenker A. Clinical laboratory measurement of direct factor Xa inhibitors: anti-Xa assay is preferable to prothrombin time assay. *Thromb Haemost* 2010; 104:1263.
- 33- Miyares MA, Davis K. Newer oral anticoagulants: a review of laboratory monitoring options and reversal agents in the hemorrhagic patient. *Am J Health Syst Pharm* 2012; 69:1473.
- 34- Wong PC, Crain EJ, Xin B, et al. Apixaban, an oral, direct and highly selective factor Xa inhibitor: in vitro, antithrombotic and antihemostatic studies. *J Thromb Haemost* 2008; 6:820.

Tema 4:

Anticoagulantes orales de acción directa en la profilaxis primaria del tromboembolismo venoso: rol en ortopedia

Introducción

Dra. Yesika de León
Residente Medicina Interna

La ETEV es una complicación significativa después de la cirugía ortopédica mayor (cirugía de reemplazo de cadera y rodilla), con una incidencia de ETEV sintomática sin profilaxis del 4.3% en los primeros 3-5 días postoperatorios ^(1,2). Se encuentran en el grupo de pacientes de alto riesgo de ETEV.

Dr. Martín Yandian
Asistente Clínica Médica

Los ACOD han sido estudiados y aprobados en la tromboprofilaxis de pacientes sometidos a cirugía ortopédica de reemplazo total de cadera y rodilla, han sido sometidos a una evaluación extensa con resultados favorables en estudios fase III comparados con enoxaparina, y se encuentran aprobados por la EMA y la FDA.

Dr. Jorge Menoni
Prof. Adjunto Clínica Médica

Dr. Gabriel Maciel
Prof. Agregado Clínica Médica

Debido a las características beneficiosas de los ACOD, como la facilidad de administración vía oral en lugar de subcutánea y la no necesidad de controles de laboratorio, estos fármacos están ganando terreno en la práctica ortopédica diaria, y muchos estudios se están llevando a cabo con el fin de ampliar las indicaciones de estos agentes anticoagulantes. Aún no se han estudiado en la población quirúrgica general.

La duración del tratamiento con los ACOD en la prevención de TEV está determinada por el tipo de cirugía ortopédica. Se recomienda 35 ± 4 días en los pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de cadera y 12 ± 2 días en los pacientes sometidos a cirugía mayor de rodilla. A continuación, nos referiremos a la dosis, eficacia y seguridad de Rivaroxabán, Apixabán y Dabigatrán.

Rivaroxabán

Se han llevado a cabo cuatro ensayos clínicos aleatorizados en fase III RECORD (RECORD 1 y 2 para pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de cadera y RECORD 3 y 4 para cirugía de rodilla) y un recientemente publicado estudio en fase IV XAMOS con el propósito de comparar la eficacia y seguridad del Rivaroxabán en comparación con enoxaparina 40 mg día o 30 mg dos veces al día.^(3-7, 8-12) En todos los ensayos se demostró la superioridad o al menos la no inferioridad de Rivaroxabán en prevención TEV, sin diferencias significativas con respecto a las complicaciones hemorrágicas ⁽¹³⁾.

Rivaroxabán es el único que se ha evaluado después de otros procedimientos ortopédicos aparte del reemplazo articular, en la extensión de estudio XAMOS se evaluó la eficacia y seguridad después de la cirugía de fractura de cadera y extremidad inferior con resultados similares en la prevención del TEV en comparación con enoxaparina ⁽¹⁴⁾. El ensayo ERIKA en fase 2 evalúa el uso de Rivaroxabán en la artroscopia de rodilla con resultados que muestran que es seguro y eficaz durante 7 días, aunque se necesitan un ensayo más amplio para verificar los resultados ⁽¹⁵⁾. En pacientes sometidos a cirugía de columna lumbar también demostró la no inferioridad en relación a eficacia y seguridad.

Se encuentra aprobado por EMA en 2008 y FDA en 2011 para la prevención de TEV después de la artroplastia total de cadera y rodilla en dosis de 10 mg día comenzando 6 a 10 hs después de la intervención quirúrgica, siempre que se haya logrado la hemostasia en el postoperatorio.

Apixabán

Tres ensayos clínicos en fase 3 (ADVANCE-1, ADVANCE-2 y ADVANCE-3), confirmaron la seguridad y eficacia superior a la Enoxaparina en la disminución de la incidencia de TEV ⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

Actualmente se encuentra aprobado desde 2011 por EMA y 2014 por la FDA para la

trombopprofilaxis luego de la cirugía de reemplazo total de cadera y rodilla en una dosis de 2.5 mg dos veces por día iniciando el tratamiento 12 a 24 hs en el postoperatorio.

Dabigatrán etexilato

Cuatro grandes ensayos clínicos aleatorizados se han realizado con respecto a eficacia y seguridad de Dabigatrán en la prevención de TEV en pacientes sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera y rodilla (RENOVATE, RENOVATE 2, REMODEL y REMOBILIZE) ⁽¹⁹⁻²²⁾. Estos 4 ensayos mostraron que Dabigatrán en una dosis de 220 mg día tiene una eficacia similar en comparación con 40 mg de Enoxaparina en la prevención de TEV. La incidencia de sangrado postoperatorio es similar ^(23, 24).

Aprobado en Europa desde el año 2008 para la prevención de TEV después de la artroplastia total de cadera y rodilla a dosis recomendada de 220 mg día comenzando 1-4 horas después de la cirugía con la mitad de la dosis 110 mg. Para pacientes con insuficiencia renal moderada CrClr 30-50ml/min, \geq 75 años o que reciben Amiodarona o Quinidina, se recomienda una dosis reducida de 150 mg día (75 mg el día de la cirugía) ⁽²⁵⁾.

Bibliografía

- 1- Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S et al (2012) Prevention of VTE in orthopedicsurgerypatients: antithrombotictherapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of ChestPhysiciansvidence-basedclinicalpracticeguidelines. Chest 141(2 Suppl):e278S–e325S
- 2- Francis C (2013) Prevention of VTE in patientshavingmajororthopedicsurgery. J ThrombThrombolysis 35(3):359–367
- 3- Eriksson B, Borris L, Friedman R et al (2008) Rivaroxabanversus enoxaparinforthromboprophylaxisafter hip arthroplasty.N Engl J Med 358(26):2765–2775
- 4- Kakkar A, Brenner B, Dahl O et al (2008) Extended durationrivaroxaban versus short-termenoxaparinforthe prevention of venousthromboembolismafter total hip arthroplasty: a doubleblind,randomisedcontrolled trial. Lancet 372(9632):31–39
- 5- Lassen M, Ageno W, Borris L et al (2008) Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. N Engl J Med 358(26):2776–2786
- 6- Turpie A, Lassen M, Davidson B et al (2009) Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. Lancet 373(9676):1673–1680
- 7- Turpie A, Haas S, Kreutz R et al (2013) A non-interventionalcomparison of rivaroxabanwithstandard of careforthromboprophylaxisaftermajororthopaedicsurgery in 17,701 patientswithpropensity score adjustment. ThrombHaemost111(1):94–102
- 8- Beyer-Westendorf J, Lu'tzner J, Donath L et al (2012) Efficacyand safety of thromboprophylaxiswithlow-molecular-weightheparinorrivaroxaban in hip and kneereplacementsurgery. ThrombHaemost 109(1):154–163
- 9- Lazo-Langner A, Fleet JL, McArthur E, Garg AX (2014)Rivaroxaban vs. low molecular weightheparinforthe prevention of venousthromboembolismafter hip orkneearthroplasty: acohortstudy. J ThrombHaemost 12:1626–1635
- 10- Charters M, Frisch N, Wessell N, Dobson C, Les C, Silverton C(2015) Rivaroxaban versus enoxaparinforvenousthromboembolismprophylaxisafter hip and kneearthroplasty. J Arthroplasty30(7):1277–1280
- 11- Heckmann M, Thermann H, Heckmann F (2015) Rivaroxabanversus highdosenadroparinforthromboprophylaxisafter hip orkneearthroplasty. Ha'mostaseologie 35(4):358–363
- 12- Wang J, Yen S, Kuo F, Lin P (2014) Thromboprophylaxisafterminimallyinvasive total kneearthroplasty: a comparison ofrivaroxaban and enoxaparin. Biomed J 37(4):199
- 13- Levitan B, Yuan Z, Turpie A et al (2014) Benefit-riskassessment of rivaroxaban versus enoxaparinforthe prevention of venousthromboembolismafter total hip orkneearthroplasty. VHRM 26(10):157–167
- 14- Lassen M, Haas S, Kreutz R, Mantovani L, Holberg G, Turpie A (2015) Rivaroxabanforthromboprophylaxisafter fracture-relatedorthopedicsurgery in routineclinicalpractice. ClinAppThromb/Hemost 22(2):138–146
- 15- Camporese G, Bernardi E, Noventa F et al (2016) Efficacy of Rivaroxaban for thromboprophylaxis after Knee Arthroscopy (ERIKA). ThrombHaemost 116(2):349–355

- 16- Lassen M, Raskob G, Gallus A, Pineo G, Chen D, Portman R(2009) Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *N Engl J Med* 361(6):594–604
- 17- Lassen M, Raskob G, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P(2010) Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomiseddouble-blind trial. *Lancet* 375(9717):807–815
- 18- Lassen M, Gallus A, Raskob G, Pineo G, Chen D, ramirez L (2010) apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med* 363(26):2487–2498
- 19- Eriksson B, Dahl O, Rosencher N et al (2007) Dabigatranetexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 370(9591):949–956
- 20- Eriksson B, Dahl O, Huo M et al (2011) Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxi safter primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II*). *Thromb Haemost*(4):721–729 50.
- 21- Eriksson B, Dahl O, Rosencher N et al (2007) Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneo use noxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the REMODEL randomized trial. *J Thromb Haemost* 5(11):2178–2185
- 22- Ginsberg JS, Davidson BL, Comp PC, Francis CW et al (2009) Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *J Arthroplasty* 24(1):1–9
- 23- Friedman R (2011) Novel oral anticoagulantsfor VTE prevention in orthopedicsurgery: overview of phase 3 trials. *Orthopedics* 34(10):795–804
- 24- Eriksson B, Dahl O, Rosencher N et al (2015) Oral dabigatranetexilate versus enoxaparin for venous thromboembolism prevention after total hip arthroplasty: pooledanalysis of twophase 3 randomizedtrials. *Thrombos J* 13:36.
- 25- Wolowacz SE, Roskell NS, Plumb JM, et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism following total hip or knee arthroplasty. A meta-analysis. *Thromb Haemost* 2009; 101:77.

Tema 5:

Anticoagulación en situaciones clínicas desafiantes en patología cardiovascular

Introducción

Dra. Carmela Antón
Residente Medicina Interna

La modulación farmacológica de la coagulación, presenta utilidad clínica en patologías de gran prevalencia y elevada mortalidad como las determinadas por la trombosis arterial y venosa; siendo la enfermedad cardiovascular la principal causa de muerte a nivel mundial.

Dra. Noelia Vespa
Residente Medicina Interna

El área cardiovascular es una de las áreas terapéuticas donde se realiza el mayor número de ensayos clínicos y metaanálisis. Para la mayoría de las situaciones clínicas frecuentes que requieren anticoagulación en el área cardiovascular, se dispone de Guías de Práctica Clínica basadas en evidencia. A pesar del rápido crecimiento de la información y de las guías que se publican año a año, existen situaciones clínicas concretas y frecuentes que no quedan contempladas y donde es necesario revisar los datos disponibles para poder basar las decisiones.

Dra. Sofía Villamil
Residente Medicina Interna

Dra. Mariana Mieres
Asistente Clínica Médica

Dra. Maynés López
Prof. Adjunta Clínica Médica

El objetivo de este trabajo es analizar información disponible sobre la indicación de anticoagulación en pacientes con enfermedades cardiovasculares en algunos escenarios clínicos concretos.

Dr. Fernando Ramos
Prof. Agregado Clínica Médica

A) Anticoagulación y cardiopatía isquémica

La cardiopatía isquémica (CI) constituye una de las enfermedades más prevalentes y que mayor mortalidad e invalidez determinan en la actualidad. Asimismo se trata de un área de continuos avances terapéuticos que exige una actualización permanente.

La antiagregación plaquetaria en monoterapia con Ácido Acetil Salicílico (AAS) es la base del tratamiento de la cardiopatía isquémica estable. La doble antiagregación (AAS en asociación con un inhibidor de P2Y12) se encuentra indicada por un período de tiempo variable luego de un síndrome coronario agudo (SCA) o de una intervención coronaria percutánea (ICP).⁽¹⁻⁴⁾

No es infrecuente la asociación de CI con otras patologías que presentan indicación de anticoagulación oral (ACO) a largo plazo. Aproximadamente 6-8% de los pacientes con SCA tienen indicación de ACO. La FA es la más frecuente de ellas.⁽⁵⁻⁸⁾ Otros ejemplos son la sustitución valvular por prótesis mecánicas o enfermedad tromboembólica venosa. En el caso de los SCA y peri realización de ICP, es necesaria la asociación de doble antiagregación plaquetaria (DAP) y anticoagulación (triple terapia antitrombótica) por un corto período de tiempo. En estos casos la triple terapia se encuentra indicada para prevenir eventos tromboticos graves como ACV y otras embolias sistémicas, IM recurrente, trombosis intra-stent y muerte. El problema que surge de este tratamiento es su seguridad. Se encuentra ampliamente demostrado el aumento de las complicaciones hemorrágicas con la terapia triple, tanto con el uso de antagonistas de la vitamina K (AVK) como con los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD)⁽⁹⁻¹³⁾.

Centraremos nuestra revisión en esta última desafiante situación. Es de fundamental importancia analizar en profundidad y de manera individualizada la indicación de la triple terapia, el riesgo hemorrágico, los fármacos utilizados y la duración del tratamiento.

El primer concepto a valorar es la indicación de la triple terapia. La doble terapia antiagregante ha demostrado un significativo beneficio luego de un SCA o de una ICP. Fueron mencionadas previamente algunas de las principales situaciones donde es necesaria la ACO a largo plazo.

Excede los propósitos de esta revisión el análisis de la indicación de anticoagulación en cada una de estas diferentes patologías.

Respecto a los pacientes con cardiopatía isquémica que no asocian otra patología con indicación de ACO a largo plazo, el estudio ATLAS ASC2-TIMI 51 demostró que la asociación de bajas dosis de Rivaroxabán (2.5 – 5 mg cada 12hs) a la DAP (AAS y Clopidogrel) disminuye el riesgo de muerte CV, IAM y ACV y mortalidad de cualquier causa y trombosis intra-stent, aumentando por 3 las hemorragias mayores.^(14,15)

Podría considerarse en pacientes seleccionados con alto riesgo trombotico y bajo riesgo de sangrado.

El siguiente paso a definir son los fármacos a utilizar. La mayoría de los estudios analizan la combinación AAS, Clopidogrel y un fármaco AVK.^(9,10,16,17) Con este plan terapéutico el riesgo de sangrado promedio es de 5-15% anual. Se recomienda mantener un INR objetivo entre 2.0 y 2.5 (excepto en el caso de prótesis valvulares mecánicas). El estudio WOEST (What is the Optimal antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with oral anticoagulation and coronary Stenting) es el primer ensayo aleatorizado que compara esta triple terapia con AVK más clopidogrel, observándose una disminución del riesgo hemorrágico con la doble terapia (6.5% vs 12.7%; $p = 0,01$).⁽¹⁸⁾ Si bien el estudio no tuvo suficiente potencia estadística para detectar diferencias en mortalidad o trombosis, no se observó aumento de IAM recurrente, ACV o trombosis intra-stent con el tratamiento doble por lo que la combinación AVK más Clopidogrel podría ser una opción de tratamiento en pacientes con alto riesgo hemorrágico y bajo riesgo trombotico.

Existe suficiente evidencia que durante la fase peri procedimiento la combinación o cambios de anticoagulantes pueden aumentar el riesgo de eventos tromboembólicos y de sangrado. Por ello las recomendaciones actuales de la mayoría de las sociedades científicas en pacientes previamente anticoagulados es mantener la anticoagulación oral cuando se va a realizar una ICP, sin anticoagulación parenteral adicional, si la razón internacional normalizada (INR) es $> 2,5$.⁽¹⁹⁻²³⁾

Respecto a los ACODs son pocos los estudios que valoran eficacia-seguridad de los mismos en triple terapia. La mayoría de los datos provienen de análisis post hoc de ensayos clínicos randomizados (ECR). Existe evidencia suficiente respecto a la prevención de IM conferida por AVK, a la vez que los ACODs han demostrado disminución en el riesgo de hemorragia intracraneana, pero no existen estudios con suficiente poder estadístico para demostrar la superioridad de unos u otros en el contexto de FA y SCA. En el caso de elegir un ACOD en asociación con antiplaquetarios debe utilizarse el mismo a la menor dosis demostrada: Dabigatrán 110mg cada 12hs, Rivaroxabán 15mg día, Apixabán 2.5mg cada 12hs, mientras que si se utilizan AVK debe realizarse un estricto control de INR con objetivo entre 2.0 y 2.5.^(24,25)

Un análisis post hoc del estudio RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) que comparó la eficacia y seguridad de dabigatrán (110 y 150 mg, dos dosis diarias) en FA, observó un aumento en el riesgo de sangrados cuando se asoció con antiagregantes con HR 2.31 y 1.60 para terapia antiagregante doble o simple respectivamente.⁽²⁶⁾ Por otra parte estudios previos habían demostrado un riesgo de hemorragia dependiente de la dosis con el empleo de dabigatrán.⁽²⁷⁾ En RE-LY Dabigatrán 110 demostró un riesgo absoluto menor en relación a dabigatrán 150 y warfarina en asociación con antiagregantes plaquetarios (riesgo anual de sangrado mayor 3.9, 4.4, and 4.8% respectivamente).

El ensayo APPRAISE-2 que evaluó la terapia triple de apixabán (5 mg dos veces al día), AAS y clopidogrel en comparación con AAS y clopidogrel se interrumpió prematuramente por el riesgo aumentado de hemorragias en el grupo de apixabán (el 1,3% del grupo de apixabán frente al 0,5% del grupo placebo; $p = 0,001$), sin que hubiera un efecto beneficioso en el objetivo de eficacia.⁽²⁸⁾

Ensayos en fase II con rivaroxabán demostraron un aumento de riesgo hemorrágico con dosis crecientes de rivaroxabán.⁽²⁴⁾ Como fue mencionado rivaroxabán demostró disminuir la recurrencia de eventos isquémicos en asociación con antiagregantes plaquetarios, con un aumento de riesgo hemorrágico, pero con un beneficio neto en la mortalidad. Ello se observó con dosis inferiores a las demostradas para la prevención de eventos embólicos en pacientes en FA, por lo que no puede generalizarse esta recomendación a pacientes en los que concurre la FA y CI.⁽²⁵⁾

En base a la evidencia mencionada la Sociedad Europea de Cardiología recomienda la combinación de AVK (INR 2.0-2.5) o dabigatrán 110 mg combinado con AAS y clopidogrel.^(21,25,26)

Con posterioridad a la publicación de dichas guías se conocieron los resultados del estudio PIONEER AF-PCI en el cual se randomizaron 2100 pacientes en FANV sometidos a PCI a tres brazos de tratamiento: Grupo 1: rivaroxabán (15 mg/24 h) con clopidogrel (75 mg/24 horas), Grupo 2: rivaroxabán (2,5 mg/12 horas) con AAS y con un inhibidor de P2Y12 (en el 90% de los casos, clopidogrel), y Grupo 3: AVK (INR 2.0 A 3.0) con AAS y clopidogrel. Las tasas de sangrado clínicamente significativo fueron menores en los dos grupos tratados con rivaroxabán que en el grupo que recibía la terapia estándar con AVK (16,8% en grupo 1, 18,0% en grupo 2, y 26,7% en grupo 3; HR para grupo 1 vs. grupo 3, 0,59; 95% IC, 0,47-0,76; $P < 0,001$; HR para grupo 2 vs. grupo 3, 0,63; 95% IC, 0,50-0,80; $P < 0,001$). El objetivo secundario combinado de muerte por causa cardiovascular, infarto de miocardio o ictus fue similar en los tres grupos (6,5% en grupo 1, 5,6% en grupo 2, y 6,0% en grupo 3; P no significativa para todos). El estudio no tuvo

la potencia estadística para analizar la eficacia de las distintas estrategias de tratamiento en la reducción de los eventos tromboembólicos, aunque en los datos observados los tres grupos fueron similares en este sentido. A pesar de los amplios intervalos de confianza respecto a la eficacia de prevención de eventos trombóticos que no permiten establecer recomendaciones claras, este estudio brinda un respaldo al uso de rivaroxabán en la terapia de pacientes con fibrilación auricular y stent coronario.

Al momento de elegir el inhibidor de P2Y12 el clopidogrel ha sido el más estudiado como parte de la triple terapia y por lo tanto el recomendado. Existe escasa evidencia sobre la seguridad de la asociación de otros inhibidores de P2Y12 en terapia triple. Prasugrel fue comparado con clopidogrel en un estudio que incluyó pacientes en terapia triple, evidenciándose un riesgo de hemorragias significativamente mayor, sin cambios en la frecuencia de eventos trombóticos.⁽²⁹⁾ Ticagrelor no ha sido evaluado para esta indicación, por lo que ambos inhibidores de P2Y12 hasta la fecha no puede recomendarse como parte de terapia triple.

Respecto a la duración de la triple terapia, como recomendación general, dado el mayor riesgo de sangrado, debe mantenerse por el menor tiempo posible. Es esta una valoración necesariamente individualizada que depende del riesgo hemorrágico del paciente, de la realización o no de ICP, así como la presencia o ausencia de SCA. Para valorar el riesgo hemorrágico contamos con diferentes scores, el HASBLED (hipertensión, función renal/hepática anormal, ictus, antecedentes de hemorragia o predisposición a ella, labilidad de la razón internacional normalizada, edad > 65 años y toma concomitante de fármacos o alcohol) es uno de los más utilizados y validados, siendo un resultado mayor igual a 3 indicador de alto riesgo. Según las últimas guías ESC en el caso de los SCASEST/SCACEST en los que se realizó ICP, de presentar un alto riesgo de hemorrágico puede mantenerse el tratamiento triple por 1 mes (IIa C); de lo contrario la indicación de triple terapia se mantiene 6 meses, independientemente del tipo de stent implantado. Posteriormente se recomienda continuar con ACO más clopidogrel o AAS hasta el año, y únicamente ACO a largo plazo. Puede considerarse mantener ACO y un antiagregante luego del año para pacientes con muy alto riesgo trombótico. En el caso de los SCA que se opta por tratamiento médico la recomendación es doble terapia por 1 año, luego solamente ACO.⁽²⁵⁾

Bibliografía

- 1- Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med.* 2001;345:494–502.
- 2- Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet.* 2001;358:527–33.
- 3- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009;361:1045–57.
- 4- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2007;357:2001–15.
- 5- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;146:857–67.
- 6- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:981–92.
- 7- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:883–91.
- 8- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139–51.
- 9- Sorensen R, Hansen ML, Abildstrom SZ, Hvelplund A, Andersson C, Jorgensen C, et al. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Lancet.* 2009;374:1967–74.
- 10- Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2013;381:1107–15.
- 11- Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, Yang S, Nakamya J, Brueckmann M, et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. *Circulation.* 2013;127:634–40.

- 12- Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012;366:9–19.
- 13- Alexander JH, Lopes RD, James S, Kilaru R, He Y, Mohan P, et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2011;365:699–708.
- 14- Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S, Burton P, Poulter R, Misselwitz F, et al. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet*. 2009;374:29–38.
- 15- Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, Burton P, Cohen M, Cook-Bruns N, Fox KA, Goto S, Murphy SA, Plotnikov AN, Schneider D, Sun X, Verheugt FW, Gibson CM. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:9–19.
- 16- Karjalainen PP, Porela P, Ylitalo A, Vikman S, Nyman K, Vaittinen MA, et al. Safety and efficacy of combined antiplatelet-warfarin therapy after coronary stenting. *Eur Heart J*. 2007;28:726–32.
- 17- Ruiz-Nodar JM, Mari'n F, Hurtado JA, Valencia J, Pinar E, Pineda J, et al. Anticoagulant and antiplatelet therapy use in 426 patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention and stent implantation implications for bleeding risk and prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:818–25.
- 18- Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2013;381:1107–15.
- 19- Gilard M, Blanchard D, Helft G, Carrier D, Eltchaninoff H, Belle L, Finet G, Le Breton H, Boschat J. Antiplatelet therapy in patients with anticoagulants undergoing percutaneous coronary stenting (from STENTing and oral antiCOagulants [STENTICO]). *Am J Cardiol*. 2009;104:338–42.
- 20- Ruiz-Nodar JM, Marin F, Hurtado JA, Valencia J, Pinar E, Pineda J, Gimeno JR, Sogorb F, Valdes M, Lip GY. Anticoagulant and antiplatelet therapy use in 426 patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention and stent implantation implications for bleeding risk and prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:818–25.
- 21- Lip GY, Windecker S, Huber K, Kirchhof P, Marin F, ten Berg JM, et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology working group on thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur Heart J*. 2014;35:3155–79.
- 22- Beyer-Westendorf J, Gelbricht V, Forster K, Ebertz F, Kohler C, Werth S, et al. Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective Dresden NOAC registry. *Eur Heart J*. 2014;35:1888–96.
- 23- Kiviniemi T, Karjalainen P, Pietila M, Ylitalo A, Niemela M, Vikman S, et al. Comparison of additional versus no additional heparin during therapeutic oral anticoagulation in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2012;110:30–5.
- 24- Lip GY, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Airaksinen KJ, Cuisset T, et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary intervention/stenting. *Thromb Haemost*. 2010;103:13–28.
- 25- Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2015.
- 26- Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, Yang S, Nakamya J, Brueckmann M, Ezekowitz M, Oldgren J, Eikelboom JW, Reilly PA, Yusuf S. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2013;127:634–640.
- 27- Oldgren J, Budaj A, Granger CB, Khder Y, Roberts J, Siegbahn A, et al. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J*. 2011;32: 2781–9.
- 28- Alexander JH, Lopes RD, James S, Kilaru R, He Y, Mohan P, et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2011;365:699–708.
- 29- Sarafoff N, Martischnig A, Wealer J, Mayer K, Mehilli J, Sibbing D, Kastrati A. Triple therapy with aspirin, prasugrel, and vitamin K antagonists in patients with drug-eluting stent implantation and an indication for oral anticoagulation. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2060–2066.

B) Pacientes con trombos en ventrículo izquierdo

El hallazgo de un trombo intraventricular izquierdo es una complicación típica luego del infarto agudo de miocardio (IAM), pero también puede observarse en otras situaciones clínicas que asocien alteraciones de la motilidad de la pared ventricular como la miocardiopatía dilatada, miocarditis, miocardiopatía de Takotsubo.

La frecuencia de trombo intraventricular izquierdo ha disminuido en los últimos años gracias a la limitación del tamaño del IAM por el tratamiento de reperfusión precoz y al uso de múltiples tratamientos antitrombóticos.

En la era previa al tratamiento fibrinolítico, la prevalencia del trombo intracavitario era del 40-57%; de éstos el 10-20% se complicaba con embolia arterial. Con la reperfusión precoz la prevalencia se redujo a 10-15%.^(1,2)

Las guías de práctica clínica disponibles para el tratamiento del IAM con elevación del segmento ST recomiendan anticoagulación oral con antagonistas de la vitamina K durante 6 meses, pudiendo interrumpir el tratamiento anticoagulante a los 3 meses si hay evidencia ecocardiográfica de desaparición del trombo.^(3,4) Esta recomendación está basada en opinión de expertos y no se ha evaluado en estudios prospectivos en pacientes con stent que reciben doble antiagregación.

Se han demostrado tasas altas de disolución del trombo con heparinas no fraccionadas (83%) y heparinas de bajo peso molecular (73%). Sin embargo hay gran variabilidad en la tasa de resolución con el empleo de anticoagulantes orales, en un rango del 13-59%.^(5,6,7,8)

Los nuevos anticoagulantes orales directos disponibles en nuestro país dabigatrán, rivaroxabán y apixabán no se encuentran aprobados por las principales agencias reguladoras de medicamentos para esta indicación.

No se encontraron ensayos clínicos que evaluaran la eficacia de los nuevos anticoagulantes orales en el tratamiento de pacientes con trombos intraventriculares.

Existen reportes de casos de tratamiento de pacientes con trombos intraventriculares con apixabán, rivaroxabán y dabigatrán que muestran resolución de trombos con estos fármacos en 4 semanas.^(9,10)

Bibliografía

- 1- Pöss J, Desch S, Eitel C, de Waha S, Thiele H, Eitel I. Left Ventricular Thrombus Formation After ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction CLINICAL PERSPECTIVE. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2015 Oct 1;8(10):e003417.
- 2- Gökdeniz T, Boyacı F, Hatem E, Aslan AO, Aykan AÇ, Gül İ, Turan T, Kalaycıoğlu E, Çelik İ. SYNTAX score predicts the left ventricle thrombus development in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for first anterior myocardial infarction. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2014 Oct;20(7):698-705.
- 3- Guía de práctica clínica de la ESC para el manejo del infarto agudo de miocardio en pacientes con elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66(1):53.e1-e46
- 4- O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, Ettinger SM, Fang JC, Fesmire FM, Franklin BA, Granger CB, Krumholz HM, Linderbaum JA, Morrow DA, Newby LK, Ornato JP, Ou N, Radford MJ, Tamis-Holland JE, Tommaso CL, Tracy CM, Woo YJ, Zhao DX. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:e78–140, doi:10.1016/j.jacc.2012.11.019.
- 5- Meurin P, Carreira VB, Dumaine R, Shqueir A, Milleron O, Safar B, Perna S, Smadja C, Genest M, Garot J, Carrette B. Incidence, diagnostic methods, and evolution of left ventricular thrombus in patients with anterior myocardial infarction and low left ventricular ejection fraction: a prospective multicenter study. *American heart journal*. 2015 Aug 31;170(2):256-62.
- 6- Leick J, Szardien S, Liebetau C, Willmer M, Fischer-Rasokat U, Kempfert J, Nef H, Rolf A, Walther T, Hamm C, Möllmann H. Mobile left ventricular thrombus in left ventricular dysfunction: case report and review of literature. *Clinical Research in Cardiology*. 2013 Jul 1;102(7):479-84.
- 7- Heik SC, Kupper W, Hamm C, Bleifeld W, Koschyk DH, Waters D, Chen C. Efficacy of high dose intravenous heparin for treatment of left ventricular thrombi with high embolic risk. *Journal of the American College of Cardiology*. 1994 Nov 1;24(5):1305-9.
- 8- Meurin P, Tabet JY, Renaud N, Weber H, Grosdemouge A, Bourmaysan C, Driss AB. Treatment of left ventricular thrombi with a low molecular weight heparin. *International journal of cardiology*. 2005 Feb

15;98(2):319-23.

- 9- Kaku B. Intracardiac thrombus resolution after anticoagulation therapy with dabigatran in a patient with mid-ventricular obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a case report. *J Med Case Rep* 2013;7:238.
- 10- Kaya A, Ilker M, Keskin M, Ilker A, Taha A. Resolution of left ventricular thrombus with apixaban in a patient with hypertrophic cardiomyopathy. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2016;44(4):335-337

C) ¿Es necesaria la terapia puente en pacientes anticoagulados con FA no valvular?

El manejo de la anticoagulación (ACO) durante el perioperatorio es un desafío. En la mayoría de los casos la decisión debe ser individualizada.

La interrupción transitoria de la anticoagulación, aumenta el riesgo de embolia sistémica y concomitantemente, los procedimientos quirúrgicos invasivos conllevan un riesgo de sangrado per se, el cual difiere según el tipo de procedimiento realizado.

Se define terapia puente, al proceso durante el cual se interrumpe la anticoagulación oral y se reemplaza por anticoagulación subcutánea o intravenosa de corta acción, antes y/o después de un procedimiento quirúrgico invasivo. ⁽¹⁾

La decisión de instaurar terapia puente con heparinas de bajo peso molecular (HBPM), se debe basar en definir el riesgo embolígeno, versus el riesgo de sangrado.

En el sub grupo de pacientes portadores de fibrilación auricular no valvular (FANV), el riesgo embolígeno, se basa en la utilización de la escala CHA2DS2-VASc. Dicha escala incluye las siguientes variables: insuficiencia cardíaca congestiva o fracción de eyección del ventrículo izquierdo disminuida, hipertensión arterial mayor 140/90 mmHg o tratamiento antihipertensivo, edad mayor a 75 años, diagnóstico de diabetes mellitus o tratamiento con hipoglucemiantes orales o insulina, accidente cerebrovascular (ACV), accidente isquémico transitorio (AIT) o tromboembolia, enfermedad vascular (infarto agudo miocárdico, enfermedad arteria periférica, placa aórtica), edad entre 65 y 74 años y sexo femenino. Cada variable otorga un puntaje que debe sumarse para calcular el riesgo individual de ataque cerebrovascular. ^(2,3) Tabla 1.

Factores de riesgo CHA2DS2-VASc	Puntos
Insuficiencia cardíaca congestiva	+ 1
Hipertensión	+ 1
Edad > 75 años	+ 2
Diabetes mellitus	+ 1
ACV, AIT o tromboembolia previos	+ 2
Enfermedad vascular	+ 1
Edad entre 65 y 75 años	+ 1
Sexo femenino	+ 1

Tabla 1: Escala CHA2DS2-VASc

Los pacientes con escala de CHA2DS2-VASc mayor o igual a 2 en hombres y mayor o igual a 3 en mujeres, tienen indicación clase IA de recibir anticoagulación oral. ⁽²⁾

Existen varias clasificaciones respecto al riesgo de sangrado mayor, según el procedimiento quirúrgico realizado; de una forma general se dividen en procedimientos de bajo y alto riesgo; los primeros implican un riesgo de sangrado de 0 a 2% incluyendo: colecistectomía, reparación del túnel carpiano e histerectomía abdominal, entre otros; dentro de los segundos el porcentaje de riesgo es de 2 a 4% e incluye cirugía de revascularización miocárdica, biopsia renal, procedimientos intracraneanos, del neuroeje, cardiovasculares, cirugía urológica y cualquier procedimiento de más de 45 minutos de duración. ⁽⁴⁾

Tan importante como el riesgo de sangrado, son sus consecuencias. Pequeños sangrados en determinados procedimientos como anestesia neuroaxial, cirugía intracraneana e intraocular, pueden generar alta morbimortalidad. ⁽¹⁾

Por su parte en los pacientes con FA, existen puntuaciones para la evaluación del riesgo de sangrado individual. Una de las más utilizadas es la escala HAS-BLED, que incluye hipertensión arterial (especialmente cuando la PAS es mayor de 160 mmHg), disfunción renal o hepática (paciente en hemodiálisis, trasplantedo renal o creatininemia mayor a 2 mg/dl, bilirrubina total mayor a 2 mg/dl, AST o ALT mayor a 3 veces el límite superior), ACV previo, AIT o embolia sistémica, historia de hemorragia mayor, INR lábil o INR en rango terapéutico menos del 60%

del tiempo, edad mayor de 65 años, uso de fármacos que predisponen al sangrado (consumo de AINEs o agentes antiplaquetarios) e ingesta de alcohol (mayor a 8 bebidas /semana). ^(1,2) Tabla 2.

Esta escala menciona los factores que aumentan el riesgo de sangrado, no constituyendo estrictamente una contraindicación para la ACO, sino una mirada objetiva de los factores corregibles, que aumentan el riesgo del mismo.

Factores de riesgo de sangrado HAS-BLED	Puntos
Hipertensión arterial, PAS > 160mmhg	1
Disfunción renal: hemodiálisis, trasplantado renal, Creatinemia > 2 mg/dl	1
Disfunción hepática: BT > 2 mg/dl, AST o ALT > 3 veces el límite superior	1
ACV, AIT o embolia sistémica	1
Historia de hemorragia mayor	1
INR lábil	1
Edad > 65 años	1
Fármacos predisponentes al sangrado(AINEs u otros agentes antiplaquetarios)	1

Tabla 2: escala HAS-BLED

Sumado a ello existen factores de riesgo individuales que aumentan la probabilidad de sangrado: sangrado previo (dentro de los últimos 3 meses), alteraciones plaquetarias cualitativas y cuantitativas, INR por encima del rango terapéutico al momento de realizar el procedimiento, historia de sangrado durante terapia puente previa o con realización de igual procedimiento. ⁽¹⁾

Ambos riesgos deben ser cuidadosamente evaluados por el clínico, para tomar la mejor decisión terapéutica respecto a la indicación de terapia puente.

Dada la clara controversia respecto al beneficio o no del tratamiento con terapia puente en los pacientes con FANV, se han realizado numerosos trabajos para evaluar el beneficio de la misma. Uno de ellos, es un ensayo controlado con distribución aleatoria, respecto a la eficacia y seguridad de la terapia puente en el perioperatorio de los pacientes con FANV, el cual arrojó como resultados, que la estrategia de suspender el tratamiento con warfarina para un procedimiento electivo sin terapia puente, no era inferior a la aplicación de la misma con HBPM, para la prevención del tromboembolismo arterial. Concluye además que el uso de dicha terapia, aumenta el riesgo de hemorragia mayor casi al triple y en menor medida el de sangrado menor. Respecto al análisis de datos de la población involucrada en este estudio, cabe destacar que la media de la escala de CHA2DS2-VASc fue de 2.3 correspondiendo a una score de bajo riesgo, y que los pacientes con alto riesgo de embolia y de sangrado no fueron representados en el estudio. Estos resultados plantean la existencia de un beneficio clínico en el abandono de la terapia puente para este sub grupo de pacientes portadores de FANV. ⁽⁵⁾

El último consenso de expertos del Colegio Americano de Cardiología 2017, realiza recomendaciones específicas sobre el manejo perioperatorio de la anticoagulación en pacientes con FANV. El mismo expresa claramente que la decisión terapéutica debe ser individualizada y define diferentes escenarios clínicos para la toma de decisiones.

Dentro de las directivas en los pacientes anticoagulados con warfarina, plantea en primer lugar, para los procedimientos que requieren interrupción de la anticoagulación, realizar un INR 7 días antes del procedimiento programado. De esta forma se determina el tiempo previo de suspensión de la anticoagulación, que será para un INR entre 1.5 a 1.9 de 3-4 días previos, con INR entre 2 a 3, 5 días previos a la cirugía y si el INR es >3, interrumpir al menos 5 días previos a la cirugía. En los tres casos se debe repetir el mismo dentro de las 24 hs previas al procedimiento, corroborando el INR deseado para el mismo. ⁽¹⁾ Figura 1.

En relación a la conducta terapéutica al interrumpir la anticoagulación; las guías plantean que si bien el score CHA2DS2-VASc, no está validado para el perioperatorio, su puntuación sea utilizada para estimar el riesgo de embolia sistémica del paciente individual. ^(1,6)

De esta manera se puede dividir a los pacientes en los siguientes subgrupos de riesgo:

- 6) Pacientes con bajo riesgo trombótico : CHA2DS2-VASc menor o igual a 4 y sin historia previa de ACV, AIT o embolia sistémica, dado que el riesgo de presentar un evento tromboembólico es menor a 5 % por año; se puede suspender la anticoagulación antes del procedimiento y reanudarla posteriormente, sin realizar terapia puente.
- 7) Pacientes con moderado riesgo trombótico: puntuación CHA2DS2-VASc 5 o 6, o historia de ACV, AIT o embolia sistémica en los 3 meses previos, que cuentan con un riesgo de 5 a 10 % por año de presentar un evento tromboembólico, debe valorarse concomitantemente el riesgo de sangrado para definir la conducta. Cuando no hay riesgo de sangrado significativo; en el subgrupo de pacientes que presentó un evento

tromboembólico previo (ACV, AIT o embolia sistémica), es recomendable el uso de terapia puente. No se recomienda la misma para los pacientes sin dicho antecedente, ni en los pacientes que presentan riesgo alto de sangrado.

- 8) Por último cuando existe alto riesgo tromboembólico: CHA2DS2-VASc mayor igual a 7, (riesgo mayor a 10 % por año) o evento tromboembólico reciente (menos de 3 meses), se debe considerar realizar la terapia puente, iniciándola cuando el INR sea menor a 2. ⁽¹⁾

Respecto a los procedimientos quirúrgicos de coordinación, se plantea retrasar la realización del mismo, en el subgrupo de pacientes que han presentado un evento tromboembólico, en los últimos 3 meses. ^(1,6)

Para la realización de la terapia puente están probadas tanto las heparinas no fraccionadas, como las HBPM. Se debe comenzar la terapia anticoagulante puente cuando el INR es menor a 2, debiendo discontinuar la heparina no fraccionada 4 hs y la HBPM 24 hs previo al procedimiento. ⁽¹⁾

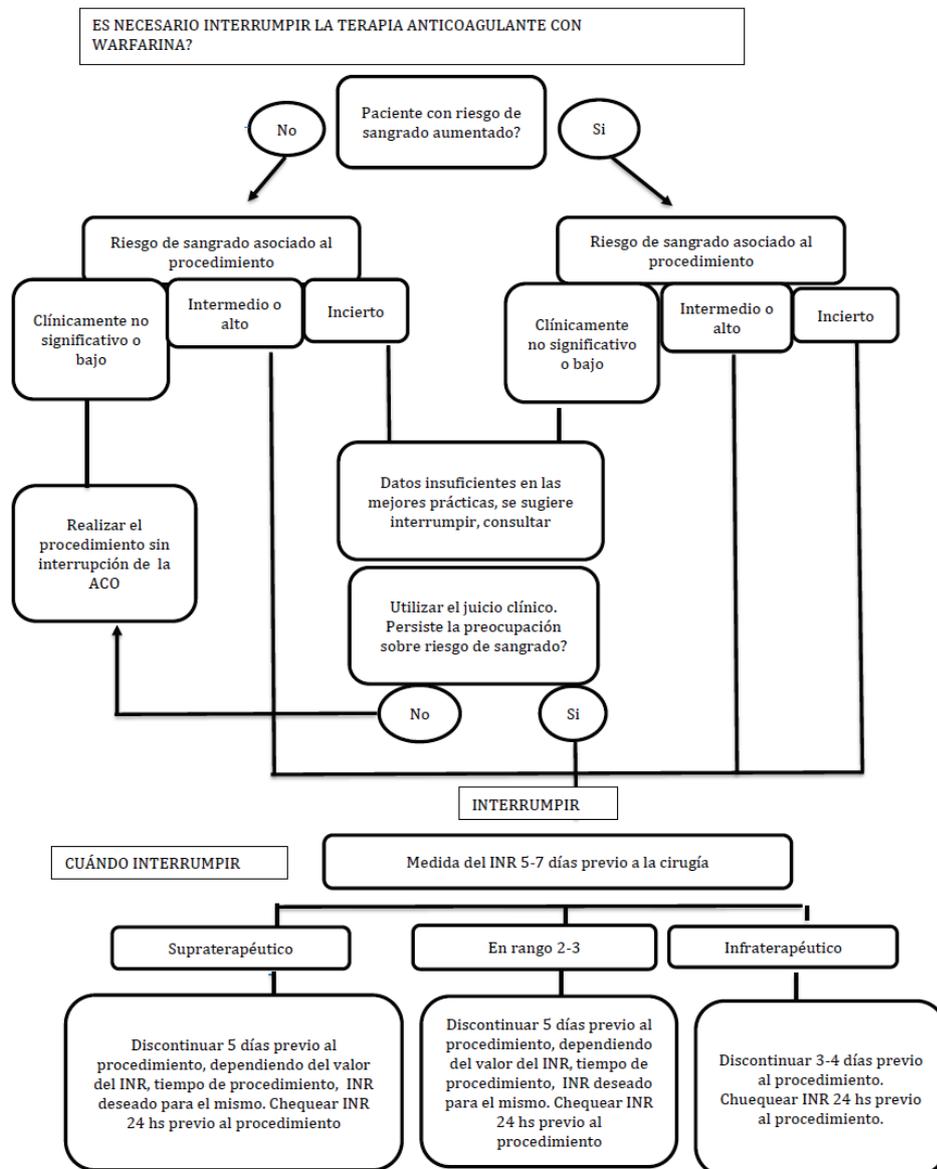


Figura 1: 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Periprocedural Management of Anticoagulation in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation.

Para retomar la anticoagulación post procedimiento, se debe considerar: la hemostasis del sitio quirúrgico, las consecuencias del sangrado en los procedimientos de alto riesgo y los factores predisponentes de sangrado de cada paciente. La terapia puente post procedimiento debería considerarse para pacientes con riesgo tromboembólico moderado y alto; reiniciándola en pacientes con bajo riesgo de sangrado a las 24 hs del procedimiento quirúrgico, y en los pacientes con moderado y alto riesgo a las 48 a 72hs.

En la mayoría de los casos la anticoagulación oral con warfarina puede retomarse en las primeras 24 hs de realizado el procedimiento y con la misma dosis que venía recibiendo el paciente, suspendiendo la terapia puente cuando el INR sea > 2 .^(1,6)

Dentro del grupo de los nuevos anticoagulantes orales (NACO), se han aprobado cuatro para reducir el riesgo de ataque cerebrovascular y embolia sistémica, en los pacientes con FANV. Estos son: el inhibidor directo de la trombina dabigatrán y los inhibidores del factor Xa, apixabán, rivaroxabán y edoxabán.⁽⁶⁾

Todos tienen vidas medias de eliminación breves, lo cual evita la necesidad de administrar un anticoagulante alternativo como terapia puente en la mayoría de los casos.^(1,2)

Para la interrupción de los nuevos anticoagulantes orales durante el perioperatorio es importante definir el riesgo de sangrado, y el Clearance de creatinina para determinar la duración del efecto anticoagulante una vez que el fármaco es discontinuado.⁽¹⁾ Tabla 3

CrCl ml/min	Dabigatran					Apixaban, Endoxaban, Rivaroxaban		
	≥ 80	50-79	30-49	15-29	< 15	≤ 30	15-29	< 15
Vida media estimada, hs	13	15	18	27	30 (fuera de diálisis)	6-15	Apixaban:17 Endoxaban:17 Rivaroxaban: 9	Apixaban: 17 Endoxaban:10-17 Rivaroxaban: 13 (fuera de diálisis)
Riesgo de sangrado asociado al Procedimiento								
Bajo	≥ 24 hs	≥ 36 hs	≥ 48 hs	≥ 72 hs	No hay datos. Considerar medir dTT o suspender ≥ 96	≥ 24 hs	≥ 36 hs	No hay datos Considerar medir niveles de antiXa o suspender ≥ 48 hs
Incierto	≥ 48 hs	≥ 72 hs	≥ 96 hs	≥ 120 hs	No hay datos ≥ 48 hs medir dTT			No hay datos Considerar medir niveles de antiXa o suspender ≥ 72 hs
Intermedio								
Alto								

CrCl: Clearance de creatinina, NACO: nuevos anticoagulante orales, dTT: tiempo de trombina diluido.

El reinicio de los mismos, en algunas ocasiones puede ser necesario retrasarlo debido al riesgo de sangrado luego del procedimiento, a la necesidad de procedimientos adicionales o la intolerancia de la vía oral post procedimiento. En alguno de estos casos se puede recurrir a la terapia puente post procedimiento cuando el riesgo de tromboembolia es alto.^(1,4)

Al momento de reiniciar los NACO es importante que se haya logrado una adecuada hemostasis y considerar las posibles complicaciones hemorrágicas. Para procedimientos de bajo riesgo hemorrágico en los que se requiere terapia puente, debido al alto riesgo trombótico, sería razonable reiniciar los NACO el día posterior al procedimiento. Para los de alto riesgo hemorrágico se sugiere reiniciar en las siguientes 48 a 72hs.⁽¹⁾

El manejo de la anticoagulación en el perioperatorio es un proceso multidisciplinario, que involucra tanto especialidades médicas como quirúrgicas, y debe tener en cuenta las preferencias del paciente. No hay suficiente evidencia en base a ensayos clínicos controlados para definir el beneficio del uso de terapia puente, por lo que el médico clínico debe valorar el riesgo trombótico versus el riesgo de sangrado para indicar la terapia ajustándolo a cada paciente.

Bibliografía

- 1- Doherty JU, Gluckman TJ, Hucker WJ, Januzzi Jr. JL, Ortel TL, Saxonhouse SJ, et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Periprocedural Management of Anticoagulation in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. J Am Coll Cardiol 2017; 69(7):871-898.
- 2- Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular, desarrollada en colaboración con la EACTS. Rev Esp Cardiol. 2017;70(1):50.e1-e84.
- 3- Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. JAMA. 2001;285:2864-70.
- 4- Spyropoulos AC, Douketis JD. How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery. Blood 2012; 120:2954.

Tabla 3: Recomendación sobre tiempo de suspensión de NACO, basado en el riesgo de sangrado asociado al procedimiento y al CrCl, cuando no hay factores de riesgo de sangrado individual

- 5- Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, Becker RC, Caprini JA, Dunn AS, Garcia DA, Jacobson A, Jaffer AK, Kong DF, Schulman S, Turpie AG, Hasselblad V, Ortel TL, BRIDGE Investigators. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2015;373:823–33.
- 6- Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer AF, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH et al. Perioperative Management of Antithrombotic Therapy. *Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: ACCP guidelines.* 2012; 141(2)(Suppl):e326S–e350S.
- 7- Mateo, J. Nuevos anticoagulantes orales y su papel en la práctica clínica. *Rev. Esp Cardiol. Supl* 2013; 13(C): 33-44.

D) Anticoagulación en el paciente añoso con fibrilación auricular no valvular

La fibrilación auricular (FA) constituye una de las principales causas de ataque cerebrovascular (ACV), insuficiencia cardíaca (IC) y morbilidad cardiovascular.

Se estima que una de cada cuatro personas mayores de 40 años presentará FA y su frecuencia aumenta con la edad. ⁽¹⁾

En un estudio transversal publicado en Uruguay, se evidenció una prevalencia de FA de 2%. La presencia de la misma estuvo fuertemente asociada con la edad, con una prevalencia de 0,3% en los menores de 60 años, alcanzado 12,3 % en los mayores de 80 años. ⁽²⁾

Con el aumento de la expectativa de vida de la población mundial se prevé que el número de personas con FA aumente significativamente, estimándose para 2030 una prevalencia de 3 % en los mayores de 20 años. ⁽³⁾

El principal problema terapéutico es que la edad constituye uno de los principales factores que aumenta el riesgo de ACV y también aumenta el riesgo de hemorragia.

En los pacientes > 75 años la sola presencia de FA, multiplica por 5 el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV), a lo cual se agrega la coexistencia de otros factores de riesgo de ACV. ⁽⁴⁾

Los mismos factores que aumentan el riesgo de ACV, aumentan el riesgo de hemorragia, dentro de ellos se destaca la edad avanzada, lo cual genera un dilema terapéutico, que lleva a la sub utilización de la anticoagulación en este sub grupo de pacientes, en quienes se evidencia claro beneficio de la misma.

El riesgo de ACV en pacientes que no reciben anticoagulación con warfarina es mayor al riesgo de sangrado en pacientes que la reciben. ⁽⁵⁾

En un estudio observacional retrospectivo, realizado en España, donde se estudiaron los pacientes mayores de 80 años de edad, con fibrilación auricular conocida atendidos en la consulta de geriatría, desde junio a diciembre de 2013, se evidenció: que a pesar de tener un alto riesgo embólico y un riesgo moderado de hemorragia solo el 53% de los pacientes estaban anticoagulados. Porcentaje similar a otros trabajos, publicados previamente. ⁽⁶⁾

Otro punto a tener en cuenta son las comorbilidades que inciden directamente en el sustrato fisiopatológico de la FA y determinan polifarmacia. La misma juega un papel muy importante en el manejo de la anticoagulación, ya que las interacciones, generan variabilidad del INR, aumentando el riesgo de sangrado. ⁽⁴⁾ Con el envejecimiento suceden cambios graduales en la farmacocinética y efectos de los medicamentos con lo cual aumenta la variabilidad interindividual de la respuesta terapéutica.

Dentro de los factores farmacocinéticos se destacan las modificaciones en la composición del organismo y en la función de órganos que intervienen en la eliminación de los fármacos. Existen modificaciones en la distribución de los fármacos por disminución de la masa magra corporal, de la albúmina y del agua corporal total así como el aumento relativo del tejido adiposo.

También disminuye la eliminación de los fármacos por descenso del filtrado glomerular, así como del flujo sanguíneo hepático y de algunas enzimas metabolizantes. Generalmente disminuye la función de las enzimas del CYP450 pero conservan la función los mecanismos de conjugación.

Esto explica la mayor sensibilidad a la warfarina. Para el caso de los nuevos anticoagulantes orales, éstos presentan eliminación renal, lo que requiere especial precaución en la indicación de los mismos y la estricta adecuación de dosis al filtrado glomerular, el cual además tiene fluctuaciones en la evolución. No deben prescribirse con clearance de Creatinina inferiores a 15 ml/min. Además éstos fármacos son nuevos, y se estudiaron inicialmente en adultos jóvenes,

siendo la información sobre su uso en ancianos generalmente más tardía y limitada.

Otro factor reconocido que influye en la sub utilización de la anticoagulación en el anciano es el miedo a las caídas. Sin embargo el riesgo de hemorragia intracraneana traumática por una caída es bajo. Se destaca que en el subgrupo de pacientes con alto riesgo de caídas, la media de caídas es: 2 por año.⁽⁴⁾

Se plantea que la anticoagulación solo debe evitarse en pacientes con caídas graves no controladas, como epilépticos o con atrofia multisistémica avanzada que presenten caídas hacia atrás y en los que no pueda asegurarse la adhesión al tratamiento.⁽⁵⁾

Bibliografía

- 1- Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: The Framingham Heart Study. *Circulation* 2004;110(9):1042-6.
- 2- Sandoya Edgardo, Aguilar María del Pilar, Vázquez Horacio. Prevalencia de la fibrilación auricular en la población adulta de Montevideo. *Rev.Urug.Cardiol.* [Internet]. 2014 Ago [citado 2017 Abr 25] ; 29(2): 187-191. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-04202014000200006&lng=es
- 3- Haim M, Hoshen M, Reges O, Rabi Y, Balicer R, Leibowitz M. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2015;4:e001486
- 4- Christopher, J. Bernard, Gersh. Anticoagulación en los pacientes añosos con fibrilación auricular. *Revista Uruguaya de Cardiología* 2015. Volumen 30. N 3. 385-396.
- 5- Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular, desarrollada en colaboración con la EACTS. *Rev Esp Cardiol.* 2017;70(1):50.e1-e84.
- 6- V.Hernández, J. Saavedra, V. Mazoteras, M. López. Infrautilización de la anticoagulación oral en el paciente octogenario con fibrilación auricular: perspectiva desde la práctica clínica real. *Rev Colomb Cardiol.* 2015;22(5):231-234. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rccar.2015.06.003>.

Tema 6: Anticoagulación en ACV isquémico: indicaciones y controversias Estados protrombóticos

Caso clínico

Dra. E. Caffarel
Residente Medicina Interna

SM, 61 años. Antecedentes personales: HTA de 30 años de evolución. Poliartalgias de grandes articulaciones. Fenómeno de Raynaud en tratamiento con calcio-antagonistas.

Dr. M. Leal
Residente Neurología

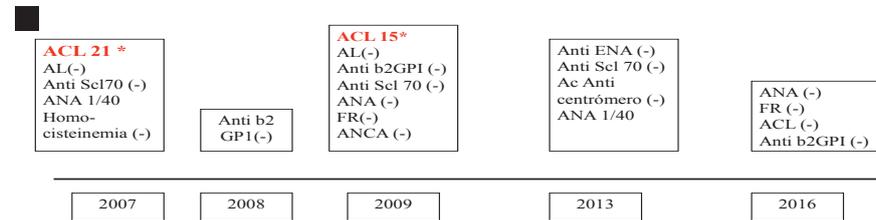
A los 47 años presentó ACV isquémico hemisférico izquierdo. Para el estudio etiológico en ese momento se realizó: Ecodoppler de vasos de cuello, Ecocardiograma transtorácico (ETT) y transesofágico que fueron normales. ECG y Holter de 24 hs sin alteraciones. Se catalogó como ACV de causa no aclarada y se inició tratamiento con antiagregantes plaquetarios y estatinas.

Dra. V. Rodríguez
Asistente Clínica Médica

A los 4 años se inicia estudio por eventual trombofilia, destacándose Anticuerpos anticardiolipina (ACL) positivo a títulos bajos en dos oportunidades, con Ac anti beta2 Glicoproteína I (Ab2GPI) y Ac anticoagulante lúpico (AL) persistentemente negativos. El cuadro 1 muestra el perfil serológico del paciente. La Tabla 1 muestra la incidencia de trombofilias congénitas más frecuentes en la población general.

Dra. L. Servioli
Prof. Adjunta Clínica Médica

Dra. C. Pérez
Prof. Agregada Clínica Médica. Jefa
Servicio Neurología. Hospital Maciel



Cuadro 1: Perfil serológico del paciente

* IgG-IgM no discriminado

	Incidencia Pobl. general (%)
Déficit de antitrombina III	0,02%
Déficit de proteína C	0,2-0,5%
Déficit proteína S	0,2-0,5%
Mutación heterocigota, protrombina (G20210A)	2-3%
Mutación heterocigota, FV de leiden	4,00%
Mutación homocigota, FV de leiden	0,10%
Mutación homocigota compuesta:FV leiden + protrombina	0,10%
Mutación MTHFR	

Tabla1: Incidencia de trombofilias congénitas

Modificado de Sierra C, Moretó Quintana A, Iruín Irulegui G, et al. Trombofilia y trombosis. Medicine 2016;12(22):1284-92

Ante un infarto cerebral que se acompaña de ACL a títulos bajos

¿es posible realizar el diagnóstico de SAF?

No, no es posible dado que no cumple estrictamente con los criterios actuales de clasificación.

La tabla 2 muestra los criterios de clasificación actualizados en 2006 (Miyakis et al, Criterios de Sydney)¹ para el diagnóstico de SAF. Se requiere un criterio clínico y uno paraclínico para dicho diagnóstico.

El paciente presentó un infarto cerebral de probable mecanismo trombotico a los 47 años pero no cumple con los criterios serológicos para SAF. Sin embargo, debe recordarse que estos son criterios de clasificación y no deben sustituir el juicio del médico ante la sospecha clínica de SAF.

¿Frente a este análisis, se podría haber optado por la anticoagulación?

Existen pacientes con síntomas sugestivos de SAF pero con anticuerpos positivos a títulos bajos como el caso analizado, o persistentemente negativos (SAF seronegativo). Actualmente está en estudio la utilidad de nuevos auto-anticuerpos, con el fin de facilitar el diagnóstico en este grupo de individuos. Algunos de estos anticuerpos son antiprotrombina, antifosfatidilserina/protrombina y anti – anexina A52. El riesgo trombotico en el SAF seronegativo no difiere respecto de los pacientes con AAF positivos. La anticoagulación (ACO) podría haber sido una opción válida con ACL positivos en el momento del ACV. Pero dado lo alejado del evento neurológico en el tiempo, que no reiteró otros ACV y que los títulos de ACL son bajos, en este paciente se decidió mantener el tratamiento antiagregante.

Criterios clínicos	
1.	Trombosis vascular Uno o más episodios clínicos de trombosis arterial, venosa o de pequeño vaso en cualquier órgano o tejido del organismo
2.	Morbilidad obstétrica a. Una o más muertes inexplicadas con feto morfológicamente normal, después de la décima semana de embarazo b. Uno o más partos prematuros de un neonato morfológicamente normal antes de la semana 34 de gestación debido a eclampsia, preeclampsia severa o insuficiencia placentaria c. Tres o más abortos espontáneos consecutivos antes de la décima semana de embarazo, quedando descartadas anomalías anatómicas u hormonales maternas y anomalías cromosómicas tanto maternas como paternas
Criterios de laboratorio	
1.	Anticoagulante lúpico presente en plasma en 2 o más ocasiones, separadas al menos por 12 semanas, detectado de acuerdo con las guías de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasis.
2.	Presencia de anticuerpos anticardiolipina en sus formas IgG o IgM en suero, en títulos medios o altos (> 40 GPL o MPL, o > percentil 99), en 2 o más ocasiones, separadas al menos por 12 semanas, cuantificados mediante ELISA.
3.	Presencia de anticuerpos anti-b2 glicoproteínas I (a-b2GPI) en sus formas de IgG o IgM en suero (en títulos > percentil 99) en 2 o más ocasiones separadas al menos por 12 semanas, cuantificación mediante ELISA.

Tabla 2: Criterios de clasificación para el diagnóstico de síndrome antifosfolípido

Modificado de Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost. 2006;4:295-306.

En la evolución agrega plaquetopenia de 90.000/ul. El mielograma y lámina realizados confirman el origen periférico de la misma.

Instala disnea de esfuerzo, sin otra sintomatología. Se valora con funcional respiratorio y TAC-AR Tórax que fueron normales. El ETT evidencia HTP (PSAP mayor a 55 mmHg). La AngioTC de tórax descarta TEP. No se encuentra causa secundaria de HTP.

Considerando los antecedentes de infarto cerebral del joven, artralgias, plaquetopenia e HTP primaria, se realizó el diagnóstico de Síndrome antifosfolípido. Se trata en principio de un SAF primario pero debe realizarse el seguimiento del paciente ya que las manifestaciones clínicas y serológicas de una enfermedad autoinmune sistémica subyacente pueden surgir en la evolución.

Ante estos planteos diagnósticos, **¿está de acuerdo en mantener el tratamiento inicial?**

No. Se inició anticoagulación.

Existen otras manifestaciones clínicas muy sugestivas de SAF que no se encuentran dentro de los criterios de clasificación. El paciente presentaba trombocitopenia e HTP.

Condición clínica	Frec. en (%)
Trombocitopenia	29,5
Artritis	27,1
Livedo reticularis	24,1
Migraña	20,2
Engrosamiento valvular	11,6

Anemia hemolítica autoinmune	9,7
Epilepsia	7,0
Lesiones pseudovasculíticas	3,9
Miocardiopatía	2,9
Vegetaciones valvulares	2,7
Afectación renal	2,7
Hipertensión pulmonar	2,7

Tabla 3: Manifestaciones clínicas (no criterio) más frecuentes en el SAF.

Modificado de Sierra C, Moretó Quintana A, Iruín Irulegui G, et al. Trombofilia y trombosis. *Medicine* 2016;12(22):1284-92

La terapéutica se realiza teniendo en cuenta el perfil de riesgo trombótico del SAF, como se menciona en la tabla 4.

PERFIL SEROLÓGICO	PERFIL CLÍNICO
Alto Riesgo	Alto Riesgo
AL positivo Triple positividad (AL+Acl+Ab2GPI) Títulos intermedios – altos persistentes de aCL	Presencia de LES Coexistencia de factores de riesgo cardiovascular Trombosis arterial previa Trombosis recurrente (arterial, venoso o ambas) bajo tratamiento anticoagulante

Tabla 4: Perfil de riesgo trombótico del SAF.

Modificado de Romero S, Bentancort M, Pérez G. Anticoagulación en el paciente con síndrome antifosfolípido. *Rev.urug. med.Interna*(2016) 1:14-23.

El caso presentado se trata de un SAF de alto riesgo por la trombosis arterial.

Las últimas recomendaciones realizadas en el XIV Congreso Internacional de Anticuerpos Antifosfolípido (2014)^{2,3} sugieren:

Eliminar los factores de riesgo protrombóticos modificables como son el tabaquismo, el tratamiento hormonal, anticonceptivos orales, etc.

Control de los factores de riesgo cardiovascular.

Profilaxis primaria

Se recomienda terapia antiagregante a bajas dosis cuando existe AAF con otra enfermedad autoinmune, ó cuando el perfil de anticuerpos es de alto riesgo.

Se recomienda la tromboprolifaxis con HBPM en situaciones de alto riesgo (cirugía, internación, reposo prolongado)

Profilaxis secundaria

En las trombosis venosas está indicada la anticoagulación, valorando la posibilidad de suspensión ante una TVP provocada (reposo, cirugía, traumatismo) y un perfil de anticuerpos de bajo riesgo, luego de por lo menos 3 a 6 meses de tratamiento. En las demás situaciones el tratamiento anticoagulante debe mantenerse de forma indefinida.

En las trombosis arteriales, como es el caso de nuestro paciente, la indicación de anticoagulación de forma indefinida es clara. En la revisión bibliográfica no existe consenso sobre el INR objetivo, así como tampoco sobre la indicación de asociar antiagregantes plaquetarios. Algunos autores recomiendan un INR cercano a 3 en monoterapia, aumentando el rango entre 3 a 4 ante una recurrencia ⁴. En casos de alto riesgo trombótico o refractarios al tratamiento puede ser usada la combinación de ACO y antiagregantes, manteniendo INR entre 2 a 3. ⁴

En cuanto a los nuevos anticoagulantes orales, son bien conocidos algunos de sus beneficios generales con respecto a la warfarina, pero no hay evidencia para su uso en el SAF. Se encuentran en proceso dos estudios sobre la utilidad de estos nuevos fármacos en el SAF: Rivaroxaban for Antiphospholipid Syndrome (RAPS) y Rivaroxaban in Antiphospholipid Syndrome (TRAPS) que tienen como objetivo demostrar la no inferioridad del rivaroxaban vs warfarina en los pacientes con SAF primario o asociado a LES. ⁴

Bibliografía

- 1- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4:295-306.
- 2- Sobrino C, Villalobos L, Valero M, et al. Síndrome antifosfolípido. *Medicine.* 2017;12(27):1551-9
- 3- Erkan D, Aguiar CL, Andrade D, et al. 14th International Congress on Anti-phospholipid Antibodies: task force report on antiphospholipid syndrome treatment trends. *Autoimmun Rev.* 2014; 13(6):685-96.
- 4- Movva Sunnel, Belilos E, Carsons S, et al. Antiphospholipid Syndrome Treatment & management. *Medscape* 2016, Updated: Jul 01 2016. <http://emedicine.medscape.com/article/333221-overview>.
- 5- Rodrigues C, Carvalho J, Shoenfeld Y. Neurological manifestations of antiphospholipid syndrome. *Eur J Clin Invest* 2010; 40 (4): 350–359.
- 6- Fernández-Sabé N, Vidaller A, Moga I, et al. Accidente cerebrovascular agudo en el síndrome antifosfolípido primario. *Rev Clin Esp* 2002; 202(9):485-8.
- 7- Host Pahus S, Tarp A, Hvas A. Thrombophilia testing in young patients with ischemic stroke. *Thrombosis Research* 137 (2016) 108–112.
- 8- Bushnell C, Goldstein L. Diagnostic Testing for Coagulopathies in Patients With Ischemic Stroke. *Stroke.* 2000;31:3067-3078.
- 9- Janssen A, De Leeuw F, Janssen M. Risk factors for ischemic stroke and transient ischemic attack in patients under age 50. *J Thromb Thrombolysis* (2011) 31:85–91.
- 10- Romero S, Bentancort M, Pérez G. Anticoagulación en el paciente con síndrome antifosfolípido. *Rev. urug.med.Interna*(2016) 1:14-23.
- 11- Chighizola C, Andreoli L, Ramires de Jesús G, et al. The association between antiphospholipid antibodies and pregnancy morbidity, stroke, myocardial infarction, and deep vein thrombosis: a critical review of the literature. *Lupus* 2015;24:980–984.
- 12- M. Martínez-Martínez M, Cazorla-García R, Rodríguez de Antonio L, et al. Estados de hipercoagulabilidad e ictus isquémico en pacientes jóvenes. *Neurología.* 2010;25(6):343 – 348.
- 13- Rodríguez-García J, Bertolaccini M, Cuadrado M, et al. Clinical manifestations of antiphospholipid syndrome (APS) with and without antiphospholipid antibodies (the so-called 'seronegative APS'). *Annals of the rheumatic diseases,* 2012; 71(2):242-244.
- 14- Cohen H, Dore CJ, Clawson S, et al. Rivaroxaban in antiphospholipid syndrome (RAPS) protocol: a prospective, randomized controlled phase II/III clinical trial of rivaroxaban versus warfarin in patients with thrombotic antiphospholipid syndrome, with or without SLE. *Lupus* 2015;24: 1087–1094.
- 15- Sierra C, Moretó Quintana A, Iruín Irulegui G, et al. Trombofilia y trombosis. *Medicine* 2016;12(22):1284-92

Tema 7:

ACV de causa indeterminada ¿Tiene indicación de anticoagulación?

Caso clínico

Dr. A. Braidá
Residente Medicina Interna

Dra. V. Rodríguez
Asistente Clínica Médica

Dra. L. Servioli
Prof. Adjunto Clínica Médica

Dra. B. Arciere
Neuróloga. Servicio Neurología Hps
Maciel

Dra. C. Pérez
Prof. Agregado Clínica Médica. Jefe
Servicio Neurología Hps Maciel

SF, 80 años, independiente ABVD. AP: HTA. Consulta en emergencia por parestesias y disminución de fuerza de hemicuerpo derecho de instalación brusca de 12 horas de evolución.

Al examen: PNM, vigil, bien orientada en tiempo y espacio, Pares craneales: hemianopsia homónima derecha. Sector espinal: hemiparesia leve a predominio distal, Rot normales, cutáneo plantar en flexión bilateral e hipoestesia de hemicuerpo derecho. Apirética, presión arterial 160/80mmhg. CV, RS de 70 cpm, sin otras alteraciones a destacar.

Paraclínica: Angio-Tomografía de cráneo: área hipodensa a nivel de lóbulo occipital izquierdo, cortico-subcortical con pérdida de diferenciación de sustancia gris-blanca, con discreto efecto de masa dado por compresión de los surcos de la convexidad.

ECG: Ritmo sinusal de 60 cpm.

Eco doppler de vasos de cuello: ateromatosis carotídea difusa bilateral, sin estenosis hemodinámicamente significativas (< 50%).

ETT: VI hipertrófico, FEVI 60%.

ETE: Aortopatía aterosclerótica con placas pequeñas y no complicadas en arco y porción aortica descendente.

Holter de 24 horas: normal.

Rutinas normales.

En suma: SF, 80 años, HTA, ingresa por ACV isquémico del territorio de ACP de mecanismo indeterminado (ESUS) por estudios negativos.

Se inicia terapia antiagregante con aspirina a dosis de 325 mg día y atorvastatina a 80 mg día.

Nuevos conceptos

A pesar de la valoración estándar de los pacientes con infarto cerebral, un porcentaje de ACV isquémicos permanecen sin causa definida.

Según la clasificación TOAST, el ACV criptogenético es aquel que no se ha podido catalogar en ninguno de los otros subgrupos dado que:

- Se ha realizado una valoración paraclínica insatisfactoria.
- Tras una valoración exhaustiva no se logra determinar el mecanismo.
- Presenta dos mecanismos probables. ⁽¹⁾

Recientemente surge el concepto ESUS (Embolic Stroke of Undetermined Source) para catalogar a un subgrupo de ACV isquémicos de los cuales no se ha encontrado la etiología a pesar de una valoración exhaustiva, incluso descartando causas específicas e infrecuentes como vasculitis y disección arterial. Estos representan el 16% de los ACV isquémicos. ⁽²⁾

Criterios diagnósticos de ESUS:

- ACV isquémico clínico, imagenológico documentado, no Lacunar.
- Ausencia de estenosis arterial del 50% o mayor intra o extra craneana.
- Ausencia patologías cardioembólicas.
- Ausencia de otras causas (disección, vasculitis, etc.). ⁽²⁾

Como causas de ESUS se plantean:

- 1) Embolismo arteria-arteria: se cree que un porcentaje de estos ACV provienen de placas de ateroma inestable de grandes vasos, que no generan una estenosis significativa, por lo que pasan inadvertidas y son subdiagnosticadas. Dichas placas pueden desprenderse generando un embolismo distal a nivel cerebral.
- 2) Embolismo cardiaco: se ha visto en varios casos que los pacientes a los que se les realiza un monitoreo cardiaco continuo mayor de 24 horas, presentan FA paroxística. Por lo tanto el mecanismo del ACV podría ser una embolia cardiaca. El estudio ASSERT valoro 2580 pacientes, con un factor de riesgo para stroke y sin diagnóstico previo de FA, a los cuales se había colocado un marcapasos o un desfibrilador. ^(3,4) Se determinó que los pacientes que desarrollaron un episodio de FA paroxística de al menos 6 minutos, presentaron 2,5 veces mayor riesgo de stroke en los 2 años y medio. ⁽³⁾
- 3) El sustrato trombogénico atrial, se caracteriza por un conjunto de alteraciones auriculares (disfunción endotelial, fibrosis, función miocítica disminuida, y disfunción de la orejuela izquierda) que se asocian a la formación de trombosis in situ, con capacidad embolígena en ausencia de fibrilación auricular. Este concepto podría explicar un porcentaje de los strokes considerados como ESUS. ⁽⁵⁾

¿Cuáles son las opciones terapéuticas en pacientes ESUS?

Actualmente las guías de la AHA sugieren terapia antiplaquetaria para los stroke catalogados como criptogenéticos, pero considerando la evidencia, se cree que la mayor parte de ESUS son de mecanismo cardioembólico. Esto parece indicar que tendrían una mejor respuesta a la terapia anticoagulante en la prevención secundaria, aunque aún no hay evidencia suficiente que lo avale. ⁽⁶⁾

El estudio WARSS compara el tratamiento con aspirina vs warfarina en stroke isquémico reciente no cardioembólico, no encontrándose diferencias en la prevención de stroke isquémico recurrente, muerte y sangrado mayor. El análisis de un subgrupo de 338 pacientes con stroke criptogenético de topografía sugerente de mecanismo embólico, mostró que aquellos que recibieron warfarina durante dos años tuvieron una disminución en la recurrencia de stroke y muerte (18% warfarina vs 12% aspirina).

Por lo tanto, la anticoagulación puede ser beneficiosa en relación a la terapia antiagregante en pacientes con ESUS. ⁽⁷⁾

Las tasas de recurrencia de stroke en los pacientes con ESUS son elevadas, esto indica que el tratamiento con antiagregantes como prevención secundaria no es óptima. Actualmente están en desarrollo estudios clínicos (fase 3), Navigate ESUS (Rivaroxaban vs Aspirina) y Respect ESUS (Davigatran vs Aspirina) que comparan la eficacia de los nuevos anticoagulantes orales con aspirina en pacientes con ESUS. ^(8,9)

Bibliografía

- 1- Menoni J, Jesus J, Fernandez J, Ataque cerebrovascular. Epidemiología, clasificación y etiopatogenia del ataque cerebrovascular. Semana medica del Hospital Maciel, 2014; pag S05.
- 2- Hart RG, Diener HC, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O Donells MJ, Sacco RL, Connolly SJ; Criptogenetics stroke /ESUS International working group. Embolics stroke of Undetermined source; the case for a new clinical sconstruct. Lancet Neurol. 2014 Apr;13(4):429-38. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70310-7.
- 3- Healey JS, et al. N Engl J Med. 2012. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. Med 2012 Jan12; 366(2): 120 -9. DOI: 10.1056/NEJMoa1105575.
- 4- Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder C, Capucci A, et al. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. N Engl J Med 2012; 366(2):120-9.
- 5- Kamel H, HEaley JS, Cardioembolics stroke, Stroke compendium, (Cir res.2017;120:514-526. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308407).
- 6- Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekwiz MD, et al. Guidelines for the preventions of stroke in patients with stroke and trasient ischemics attack: A guidelines for Healthcare Professionals From the American hear Associations / americans stroke. Stroke. 2014.216-2236p.
- 7- Sacco RL, Prabhakaran S, Thompson JLP, Murphy A, Sciacca RR, Levin B, et al. Comparison of warfarin versus aspirin for the prevetion of recurrent stroke or death: Subgroup analyses from the Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study. Cerebrovasc Dis 2006; 22(1): 4-12.

- 8- Dabigatran Etxilate for secondary stroke prevention in patients with embolics stroke of undetermined source. (NCT02239120) (internet). Washington: Clinical Trials.gov; 2015(consulta 14 mar 2016). Disponible en WWW.clinicaltrials.gov
- 9- Rivaroxavan versus aspirin in secondary prevention of stroke and prevention of systemic embolism in patients with recent embolics stroke of undetermined source (NCT02313909) (internet). Washington: ClinicalTrials.gov; 2016(consulta 14 Mar 2016). Disponible en www.clinicaltrials.gov

Tema 8: Trombosis venosa cerebral en el adulto

Introducción

Dr. L. Ledesma
Residente Medicina Interna

La Trombosis Venosa Cerebral (TVC) se incluye en el grupo de trombosis en sitios infrecuentes. Constituye el 0.5% de las patologías cerebrovasculares a nivel mundial.^{1,6}

Dra. V. Rodríguez
Asistente Clínica Médica

Se estima su presentación de 3 a 4 casos/millón en adultos.^{2,6}

Dra. L. Servioli
Prof. Adjunta Clínica Médica

La clínica es variada, posee un perfil epidemiológico diferente al resto de las enfermedades cerebrovasculares; la morbimortalidad se encuentra directamente asociada al diagnóstico oportuno y tratamiento específico.

Dra. B. Arciere
Neuróloga. Servicio de Neurología
Hps Maciel

La presentación de la TVC se clasifica actualmente en traumática y no traumática.¹

La incorporación de los Nuevos Anticoagulantes Orales generan un nuevo desafío para la comunidad médica.

Dra. C. Pérez
Prof. Agregada Clínica Médica. Jefa
Servicio Neurología Hps Maciel

Epidemiología

La TVC presenta baja incidencia por lo que no se han desarrollado estudios epidemiológicos con suficiente relevancia científica. De los existentes hasta la fecha se desprende la prevalencia en el sexo femenino con una relación 3:1 y una media de presentación de 40 años.

La Tabla 1 muestra las causas más frecuentes, destacándose los anticonceptivos orales, trombofilias y puerperio.²⁻³

FACTOR DE RIESGO	PREVALENCIA (%)
No Traumáticos	
Anticonceptivos Orales	54.3
Trombofilias	34.1
Hereditarias	22.4
Adquiridas	15.7
Puerperio	13.8
Infección	12.8
Anemia	9.2
Neoplasia	7.4
Traumático	
PL, TEC, VVC yugular, neurocirugía	4.5

Tabla 1: Prevalencia de factores predisponentes para TVC

Modificado de Ferro J. et al³

PL: Punción Lumbar, TEC: Traumatismo Encefalocraneano, VVC: Vía Venosa Central

Según el estudio realizado por Ferro J., et al.³ lo más habitual es que la presencia de dos factores predisponentes indicando una acción de sinergia, coincidiendo con reportes nacionales realizados por Stevenazzi M. et al.

Presentación clínica y diagnóstico

La sospecha de TVC está dada por la presentación clínica y la existencia de factores predisponentes.

La cefalea de evolución subaguda es el síntoma predominante. Los eventos ictales, focalidad neurológica o hipertensión endocraneana pueden acompañar a la cefalea (Tabla 2).

La baja prevalencia y la presentación clínica inespecífica hacen que el diagnóstico temprano sea dificultoso.

Ante un paciente con sintomatología y los factores de riesgo analizados se debe sospechar TVC y avanzar en medidas diagnósticas.

El primer estudio a solicitar es la Tomografía de cráneo con y sin contraste, esperando encontrar signos directos e indirectos de TVC (Tabla 3), la misma se confirmará con Venoresonancia.^{1,3}

Una vez establecido el diagnóstico de TVC se debe realizar la búsqueda etiológica guiada por la clínica y los factores predisponentes. La etiología condiciona el tratamiento incidiendo en la morbimortalidad y pronóstico.

SINTOMAS	PREVALENCIA (%)
Cefalea	85.5
Convulsiones	16.2
Hemiparesia	16.2
Diplopía	16.2
Alteración del lenguaje	5.4
Alteración de la conciencia	5.4

Tabla 2: Prevalencia de síntomas en TVC

Tomado de Zuluaga M. et al⁴

SIGNOS DIRECTOS	SIGNOS INDIRECTOS
<i>Signo de la cuerda:</i> imagen hiperdensa alargada con relación al parénquima cerebral. Poco específico.	<i>Erosión</i> en estructuras del oído medio y cambios en la región mastoidea.
Trombosis de vena cortical	Asociado a trombosis séptica del seno lateral.
<i>Signo del triángulo denso:</i> trombo fresco en la parte posterior del seno sagital superior. Poco específico.	<i>Hidrocefalia y compresión</i> del IV ventrículo. Asociado a trombosis del seno transversal.
<i>Signo delta o del triángulo vacío:</i> en la TC con contraste se observa un defecto de relleno intraluminal rodeado de contraste en la porción posterior del seno sagital superior.	<i>Infartos secundarios</i> a TVC, en relación al sitio de la trombosis.
	Hemorrágicos o no hemorrágicos
	Disminución de los ventrículos secundario a <i>edema cerebral</i>

Tabla 3: Signos imagenológicos de TVC en TC de cráneo.

Tomado de Guenther G. et al¹

Tratamiento

El tratamiento es la anticoagulación ya que no existen estudios que demuestren beneficios del tratamiento endovascular.^{1,6}

Los objetivos de la anticoagulación son: prevenir la progresión del trombo, cooperar con la resolución espontánea del mismo y evitar enfermedad tromboembólica venosa.

Ante esta indicación el equipo médico se enfrenta a controversias:

¿Cuándo iniciar la anticoagulación?

Lo más temprano posible, incluso ante transformación hemorrágica. Estudios observacionales y caso-control han demostrado que la anticoagulación no acelera ni empeora la transformación hemorrágica, asociando menor morbilidad en relación a pacientes que no la recibieron, por lo tanto el inicio temprano es el tratamiento gold standard para TVC.⁵⁻⁶

Si la TVC se acompaña de hipertensión endocraneana que requiera punciones lumbares terapéuticas se recomienda suspender la anticoagulación previo a cada procedimiento con la reinstalación inmediata luego del mismo.⁸

¿Qué anticoagulante usar?

La heparina de bajo peso molecular (HBPM) o la heparina no fraccionada (HNF) debido a la corta vida media. En la actualidad se prefiere la primera dado que asocia menor riesgo de sangrado intracraneal y trombocitopenia.⁶⁻⁷

Se mantendrá este esquema de tratamiento hasta tener evolución clínica-imagenológica favorable.⁹

Una vez superada la etapa aguda y en ausencia de contraindicaciones, se rotará a anticoagulantes orales. La experiencia hasta el momento se basa en la utilización de warfarina teniendo como objetivo un INR entre 2-3.⁶

En situaciones especiales como embarazo-puerperio se debe comparar los beneficios y contraindicaciones para la madre como para el feto o lactante. Ante la presencia de factores protrombóticos de alto riesgo se debe realizar anticoagulación. La warfarina atraviesa la placenta

en el primer trimestre por lo que no es de elección. La HBPM disminuye su efectividad durante el embarazo por lo que se debe considerar el uso concomitante de antiagregantes. Ante la presencia de factores protrombóticos de bajo riesgo se opta por antiagregantes a dosis bajas.⁶

¿Cuánto tiempo se mantiene el tratamiento?

La duración del mismo estará condicionada al factor predisponente.

Se dividen en: transitorios (modificables, que no perpetúan en el tiempo), bajo riesgo, alto riesgo protrombótico e idiopática (Tabla 4).⁷⁻⁹

Ante la presencia de dos factores, se debe tener en cuenta el de mayor riesgo.

El objetivo de la anticoagulación una vez superada la etapa aguda es la prevención secundaria de TVC, para evitar recurrencia y complicaciones embólicas sistémicas.

Para los factores de riesgo transitorios se aconseja una duración de hasta 3 meses.

Ante no transitorios pero de bajo riesgo protrombótico se recomienda una duración entre 6-12 meses, mientras que para factores predisponentes de alto riesgo se recomienda por tiempo indefinido (Tabla 4).^{3,6}

Cuando no se reconoce un factor predisponente se denomina idiopática, en este caso la anticoagulación se recomienda por lo menos 12 meses.^{2,4,7-9}

FACTOR PREDISONENTE	RIESGO	DURACIÓN DE ANTICOAGULACIÓN (meses)
Traumáticas	transitorio	3 -6
Anticonceptivos Orales	transitorio	3 -6
Puerperio	transitorio	3 -6
Infección	transitorio	3 -6
Trombofilias		
Déficit de Prot C, Déficit de Prot S, Heterocigoto para Fact V Leiden, Heterocigoto FIG20210A	Bajo – moderado riesgo	6-12
Síndrome Antifosfolipídico, Déficit de Antitrombina, Homocigoto para Fact V Leiden, Homocigoto para FIG20210A	Alto riesgo	indefinido
Trombofilias combinadas		
Idiopática		12-indefinido individualizado, según cada paciente

Tabla 4: Duración de la anticoagulación según factor predisponente

Rol de los nuevos anticoagulantes orales en TVC

Rivaroxabán, Dabigatrán y Apixabán son los nuevos anticoagulantes orales presentes en nuestro medio. Las ventajas son el rápido inicio de acción y la corta vida media.

No existen métodos estandarizados para el monitoreo por lo que el control de efectos adversos se basa en la clínica.

Las limitaciones para la utilización de esto fármacos son: contraindicación del uso en el embarazo, falla renal y/o insuficiencia hepatocítica, altos costos y el difícil acceso a antidotos.¹⁰

No existen estudios con validez externa para extrapolar a la población general.

Hon et al.¹¹ reportaron 2 casos. A los pacientes recibieron diagnóstico de TVC, se les inició tratamiento con HBPM 2 semanas seguido de dabigatrán por 6 meses. Ambos mostraron retorno del flujo venoso en RNM de control.

Geisbusch et al.¹² realizaron un estudio con un n de 16, Se trató de pacientes con diagnóstico de TVC, los cuales recibieron HBPM en etapa aguda. Una vez superada la misma se inició anticoagulación con rivaroxaban a 7 y warfarina a 9. El estudio mostró igual efectividad en prevención de ETEV con ambos fármacos y mayor riesgo de sangrado en los que recibieron rivaroxabán.

Ambos estudios tienen bajo número de casos, con modalidad de reporte.

Para recordar

La TVC es poco frecuente.

El diagnóstico es difícil.

La anticoagulación es el tratamiento gold standard, debiendo iniciarse de forma inmediata a su diagnóstico. La duración del mismo está condicionada por la presencia de factores protrombóticos.

No existe evidencia a favor de la utilización de los nuevos anticoagulantes orales.

Bibliografía

- 1- Guenther G., Arauz A. Trombosis venosa cerebral: aspectos actuales del diagnóstico y tratamiento. Elsevier [Revista on-line]. 2011 [Consultado: 20 de marzo 2017]; 26(8): 488-498
- 2- Stevenazzi M., Díaz L. Trombosis Venosa Cerebral. Arch Med Interna. 2012; 34(2): 43-46.
- 3- Ferro J., Canhao P., Stam J., Bousser M., Barinagarrementeria F. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). Stroke. J Am HeartAssoc. 2004;35:664-670.
- 4- Zuluaga M., Massaro M., Franco C. Trombosis de senos venosos cerebrales: epidemiología, características clínicas, imagenología y pronóstico. Biomédica. 2015;35:(196-203).
- 5- Einhaupl KM, Villringer A, Meister W, et al. Heparin treatment in sinus venous thrombosis. Lancet.1991;338(8767):597-600.
- 6- Kernan W., Obviagele B., Black H., et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack. American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2014;45:2160-2236.
- 7- Patel S., Obeid H., Matti L., Ramakrishna H., Shamoun F. Cerebral Venous Thrombosis. Current and Newer Anticoagulant Treatment Options. The Neurologist. 2015 Noviembre;20(5): 80-88
- 8- Star M., Flaster M. Advances and controversies in management of the cerebral venous thrombosis. Neurol Clin. 2013;31(3):765-783.
- 9- Ajeno W.,Beyer-Westendorf J., García D., Lazo-Langner A., McBane R., Paciaroni M. .Guidance for the management of venous thrombosis in unusual sites. J Thromb Thrombolysis. 2016; 41:129-143
- 10- Mekaj Y., Mekaj A., Duci S., Miftari E. New oral anticoagulants: their advantages and disadvantages compared with vitamin K antagonists in the prevention and treatment of patientst with thromboembolic events. Therapeutics and Clinical Risk Management. 2015; 11: 967-977.
- 11- Hon SF, Li HL, Cheng PW. Use of direct thrombin inhibitor for treatment of cerebral venous thrombosis. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2012;21:911-915.
- 12- Geisbusch C, Richter D, Herweh C, et al. Novel factor Xa inhibitor for the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis: first experience in 7 patients. Stroke. 2014;45:2469-2471.

Tema 9: Diseción arterial

Introducción

Dra. T. Méndez
Residente de Neurología

El término diseción viene del latín, *dissecandi* que significa la separación de estructuras anatómicas a lo largo de una línea natural por desgarro del tejido conectivo. ⁽¹⁾ Figura 1

Dra. B. Arciere
Neuróloga. Servicio de Neurología
Hps Maciel

La diseción arterial cérvico-craneal (DACC) se produce cuando la sangre penetra entre las capas de la pared arterial produciendo un hematoma intramural que actúa estenosando la luz del vaso y pudiendo causar una dilatación aneurismática (pseudoaneurisma disecante). La hemorragia se sitúa en la zona subintimal, entre la capa media y la íntima, produciendo una estenosis luminal. El hematoma resultante puede producir un pseudoaneurisma a dicho nivel.

Dra. C. Pérez
Prof. Agregada Clínica Médica. Jefa
Servicio Neurología Hps Maciel

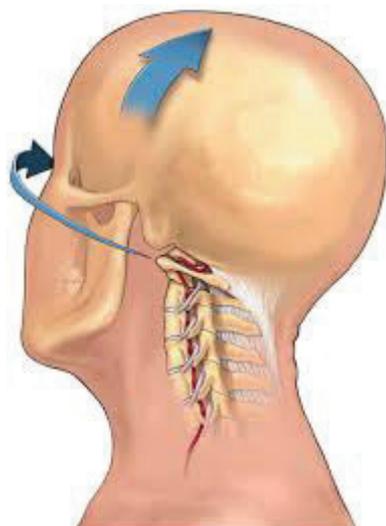


Figura 1: Diseción vertebral por traumatismo cervical

Las diseciones arteriales intra y extracraneanas son la segunda causa más frecuente de stroke isquémico o AIT por enfermedad de grandes arterias. Las diseciones pueden ocurrir tanto en la circulación carotídea como en la vertebrobasilar y a su vez pueden ocurrir como resultado de traumatismos significativos en la cabeza y el cuello, pero aproximadamente la mitad ocurre espontáneamente o después de una lesión trivial ⁽²⁾

Estudios observacionales las han asociado con un alto riesgo de ACV recurrente ⁽³⁾

Las diseciones arteriales cervicales causan entre el 2 y 2,5 % de ataques cerebrovasculares (ACV) en general. Sin embargo, en el adulto joven pueden provocar hasta el 25% de los infartos cerebrales ^(4, 6) Se han descrito en todas las edades y su incidencia es similar en mujeres y en varones. ⁽⁵⁾

La diseción intracraneal espontánea es rara; <100 casos han sido reportados y debe considerarse parte del diagnóstico diferencial de estenosis y oclusión de la arteria carótida interna, especialmente en pacientes más jóvenes. ⁽⁶⁾

Se describe la asociación entre diseción carotídea espontánea y una serie de condiciones clínicas. Entre ellas, la hipertensión arterial, las dislipidemias, la diabetes mellitus, el uso de anticonceptivos, el hábito de fumar y el antecedente familiar de diseción arterial cerebral son los más frecuentes. Otras afecciones, como: el síndrome de Marfan, el Ehlers–Danlos tipo IV, el déficit de antitripsina–1, la osteogénesis imperfecta, la homocisteinemia y el *pseudoxantoma elasticum* solo están presentes en el 15–20 % de los casos ^(2, 4, 6)

En la actualidad, ninguna de estas condiciones subyacentes son susceptibles de tratamientos modificadores específicos de la enfermedad ⁽²⁾

La presentación clínica es muy variable, consiste fundamentalmente en un cuadro de déficit

vertebrobasilar junto con cefalea y/o cervicalgia ⁽⁵⁾

Los pacientes afectados pueden presentar un ACV isquémico con o sin hemorragia subaracnoidea (HSA). Se han descrito hemorragias primarias en la pared del vaso por rotura de los vasa vasorum dentro de la media, que se sigue de disección luminal. ⁽²⁾

Las disecciones intracraneales, particularmente en el territorio vertebrobasilar, plantean un riesgo de hemorragia subaracnoidea, particularmente si se inicia la anticoagulación en forma aguda. ⁽²⁾

Algunos estudios sugieren un aumento significativo del riesgo de ACV en pacientes que presentan disección con síntomas locales, como cefaleas y síndrome de Horner, o ataque isquémico transitorio (AIT), con un riesgo estimado de presentar un ACV secundario del 15-20%, aunque otros han reportado una proporción mucho más baja. Estos estudios sugirieron que la mayoría de los ACV ocurrieron poco después del inicio de los síntomas. ⁽³⁾

Se piensa que el embolismo del trombo que se forma en el sitio de la disección desempeña el papel principal en la patogénesis. Esta sugerencia es apoyada por estudios Doppler transcrañeales que muestran microembolia cerebral poco después de la disección y por la distribución de infartos después de la disección, lo que sugiere un patrón embólico. ⁽³⁾

El riesgo de recidiva temprana del ACV ha llevado a muchos a abogar por el uso de anticoagulantes desde la presentación hasta 3 o 6 meses después de la disección. Sin embargo, otros creen que los fármacos antiplaquetarios podrían ser suficientes. Los anticoagulantes pueden prevenir el embolismo de un trombo fresco, pero también son más peligrosos que los fármacos antiplaquetarios y pueden dar lugar a la extensión de la hemorragia intramural, que ocurre en un tercio de los pacientes según la resonancia magnética (RM). ⁽³⁾

Por lo tanto, los argumentos a favor y en contra de uno u otro tratamiento, se fundamentan en la fisiopatología de la disección.

En la variante subintimal la disección ocluye parcial o totalmente la luz del vaso y puede promover la formación de un trombo. En este caso, las manifestaciones clínicas están mediadas por factores hemodinámicos y embólicos. ⁽⁴⁾ Figura 2

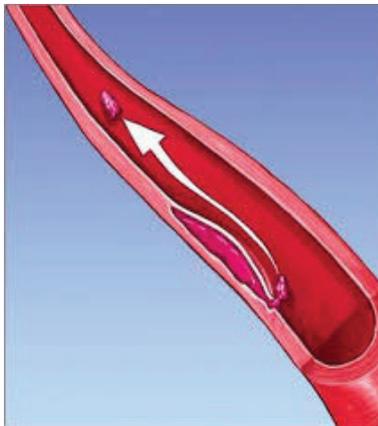


Figura 2: Disección, variante subintimal.

A favor de la anticoagulación, se argumenta que en las disecciones carotídeas y vertebrales extracraneales, se produce un mecanismo embólico arterio-arterial, produciendo múltiples infartos, que se observan en regiones corticales, estriado capsulares e infartos lacunares, siendo en menor medida en territorios fronteras, que traducirían un mecanismo hemodinámico, y se extrapola a lo que está demostrado mediante ensayo clínico aleatorizado respecto al manejo de infarto cerebral de mecanismo cardioembólico. ⁽¹⁾

A favor de la antiagregación plaquetaria, están aquellos que defienden que la anticoagulación provocaría aumento del sangrado intramural lo que produciría tanto un empeoramiento hemodinámico, que provocaría un menor flujo sanguíneo, como un aumento de la compresión (subadventicial) de estructuras vecinas. ⁽¹⁾

Una revisión sistemática Cochrane de 1262 pacientes con disección carotídea en 36 estudios observacionales no encontró diferencias estadísticamente significativas en el accidente cerebrovascular isquémico posterior cuando se compararon los fármacos antiplaquetarios con anticoagulantes ⁽⁷⁾

Se realizó un ensayo randomizado de disección de arterias cervicales ("Cervical Artery

Dissection in Stroke Study” CADISS) en mayo de 2015, en la Universidad de Cambridge, para comparar la efectividad de fármacos antiplaquetarios con fármacos anticoagulantes para la prevención del stroke recurrente en pacientes con disección carotídea y vertebral, con un tamaño de muestra planificado de 250 para permitir una estimación precisa de la tasa de ACV recurrente ⁽³⁾

El ensayo se llevo a cabo en hospitales especializados en stroke o con servicios de neurología en el Reino Unido y Australia. Incluyeron 250 pacientes con disección vertebral (n=132) y carotídea extracraneal (n=118) en los últimos 7 días, y se les asignó en forma randomizada (1:1) drogas antiagregantes o anticoagulantes por tres meses.

La forma de presentación más frecuente fueron el ACV y el AIT (224) y los síntomas locales como cefalea, cervicalgia o síndrome de Horner ^(2,6). Del total solo 4 pacientes (2%) tuvieron ACV recurrente. ⁽²⁾

Los resultados de este estudio, el primer ensayo hasta el momento en comparar el tratamiento antiagregante con el anticoagulante en la disección arterial carotídea extracraneal y vertebral, mostró que el ACV recurrente a los tres meses es raro, sin diferencia significativa entre los dos tratamientos. Aunque ocurrieron más ACV en el grupo de antiagregados, esta diferencia se contrapuso con el mayor número de HSA en el grupo de anticoagulados ⁽³⁾

El riesgo de ACV recurrentes fue más bajo que el reportado en estudios observacionales previos. Dado que la recurrencia es rara, cualquier estudio definitivo que examine esta interrogante va a necesitar una muestra mayor de pacientes ⁽³⁾

La actitud terapéutica no está clara y no existe evidencia acerca de si es más adecuado anticoagular (heparina seguida de dicumarínicos por vía oral de 3 a 6 meses) o antiagregar a estos pacientes, por lo que parece sensato individualizar la estrategia a seguir en cada caso ⁽⁵⁾

En general, los datos observacionales existentes sugieren que la terapia antiplaquetaria y la anticoagulación están asociadas con un riesgo similar de accidente cerebrovascular posterior, pero que el primero es probablemente más seguro. ⁽²⁾

Un estudio ^(2,8,9), descriptivo, retrospectivo, de cohortes con un N de 81 pacientes, recomienda la anticoagulación como el único medio de terapia en los casos de disección intracraneal no asociada a HSA ^(3,9)

Las disecciones suelen cicatrizar con el tiempo, y el tratamiento antitrombótico se mantiene comúnmente en estos pacientes durante al menos 3 a 6 meses. Esta duración es arbitraria. La cicatrización de la disección con recanalización ocurre en la mayoría de los pacientes. Esas disecciones que no cicatrizan completamente no parecen estar asociados con un mayor riesgo de ACV recurrentes. Un aneurisma disecante también puede persistir, pero estos parecen representar un riesgo bajo para un ACV o una ruptura posterior y, por lo tanto, no suelen justificar una intervención agresiva. ⁽²⁾

Bibliografía

- 1- Arauz A, et al. Recanalization of vertebral artery dissection. *Stroke*. 2010; 41: 717-7
- 2- Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack AHA/ASA (Stroke. 2014;45:2160-2236.)
- 3- Antiplatelet treatment compared with anticoagulation treatment for cervical artery dissection (CADISS): a randomised trial. Hugh S Markus E Hayter *Lancet Neurol* 2015; 14: 361-67
- 4- Disección carotídea espontánea asociada a sobreconsumo de ergotamina C. Scherle, L. Fernández Cue *Rev Cubana Neurol Neurocir*. 2012;2(2):129-31
- 5- Disección espontánea de arterias vertebrales J.J. Espejo Herrero, F. Bravo-Rodríguez *Med Clin (Barc)* 2004;122(8):117-9
- 6- Scientific Rationale for the Inclusion and Exclusion Criteria for Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Bart M. Demaerschalk, Dawn O. Kleindorfer, *Stroke*. 2016;47:581-641; originally published online December 22, 2015
- 7- Lyrer P, Engelter S. Antithrombotic drugs for carotid artery dissection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(10):CD000255.
- 8- Touzé E, Gauvrit J-Y, Moulin T, Meder J-F, Bracard S, Mas J-L; Multicenter Survey on Natural History of Cervical Artery Dissection. Risk of stroke and recurrent dissection after a cervical artery dissection: a multicenter study. *Neurology*. 2003;61:1347-1351.
- 9- Prognosis and safety of anticoagulation in intracranial artery dissections in adults. Metso TMMetso AJHelenius JHaapaniemi ESalonon OPorras MHernesniemi JKaste MTatlisumak TStroke.*Stroke*. 2007;38:1837- 1842. doi: 10.1161/STROKEAHA.106.479501.

Tema 10:

AIT reiterado

Dra. J. Fernández
Residente Medicina Interna

Dra. M. Matskeeff
Residente Neurología

Dra. B. Arciere
Neuróloga Hps Maciel

Dra. L. Servioli
Prof. Adjunta Clínica Médica

Dra. C. Pérez
Prof. Agregado Clínica Médica. Jefa
Servicio Neurología Hps Maciel

Se comentan a continuación dos casos clínicos, uno se trata de un paciente que presenta accidentes isquémicos transitorios (AIT) reiterados de probable etiología lacunar (claudicación lacunar) y el otro caso corresponde a etiología de gran vaso. Se realizó una revisión bibliográfica con respecto al tratamiento a realizar en ambos casos.

Caso 1

SM, 68 años. AP: HTA en tratamiento con enalapril, DMNIR en tratamiento con metformina. AEA: Dos episodios de similares características al actual de 20 minutos de duración en los últimos 15 días.

Consulta por cuadro de instalación brusca de hemiparesia derecha proporcionada sin otra focalidad neurológica que revierte en forma total en 30 minutos. Es trasladado a Emergencia, destacándose paciente lúcido, apirético, PA 160 /100 . PC, Sector Meningeo y Sector Espinal sin alteraciones.

Con planteo de AIT, score ABCD 2 de 5, se solicita TAC de cráneo que muestra elementos de microangiopatía crónica. Paraclínica sanguínea básica sin alteraciones.

De la valoración etipopatogénica se destaca: Ecodoppler de Vasos de Cuello (EVC) sin estenosis significativas, Ecocardiograma transtorácico (ETT): FEVI 55 %, HVI leve sin trombos intracavitarios.

Con diagnóstico de AIT de probable etiopatogenia lacunar se inició tratamiento en base a AAS 325 mg día más atorvastatina 80 mg día

Caso 2

SM, 71 años. Diestro. Independiente para ABVD. AP: HTA de larga data en tratamiento con enalapril y amlodipina. DM tipo 2 no IR en tratamiento con dieta.

Cardiopatía isquémica. RVM en 2016 con colocación de 3 by pass. En tratamiento con carvedilol, AAS, atorvastatina, espirolactona. Tabaquista en abstinencia desde hace 7 meses. EPOC

Consulta por hemiparesia izquierda proporcionada, de instalación brusca en reposo, de 40 minutos de duración, que no compromete territorio facial ni articulación de la palabra. Este episodio es precedido de SNV.

AEA: desde hace 3 años episodios de pérdida de fuerzas de MSI a predominio distal sin compromiso sensitivo, de pocos minutos de duración. Desde hace 1 año pérdida de visión de ojo derecho de segundos de duración en dos o tres oportunidades, último episodio hace 20 días.

Examen físico: orientado en tiempo y espacio. HGT 0.8 PA: 130/80 mmHg. CV RR 68 cpm, soplo carotídeo a derecha. PNM: hiporreflexia e hipopalestesia de MMII distal y simétrico

Con planteo de AIT del sector carotídeo, se solicita TAC de cráneo que fue normal.

ECG: RS 55 cpm. EVC: A derecha: Carótida primitiva permeable con ateromatosis moderada difusa con trombos parietales que no determinan estenosis significativa. Señales doppler sin alteraciones. Carótida interna: a nivel del bulbo y de sector proximal presenta placa de ateroma inhomogénea, hiper e hipoecogénica con componente cálcico que determina estenosis entre 70-90% de su luz. Se extiende longitudinalmente 30 mm. Carótida interna distal sin alteraciones. Carotidea externa permeable, ateromatosis moderada que determina 50% de estenosis de su luz. A izquierda: Carótida interna ocluida de forma crónica, resto sin alteraciones significativas.

ETT: Prótesis valvular biológica en posición mitral de aspecto habitual. Dilatación moderada de aurícula izquierda. Hipoquinesia global a predominio de región apical e inferior con compromiso de la función sistólica. Espesor parietal y motilidad del VD normales. Pequeño shunt AI/AD por FOP.

Ecodopler Venoso MMII: no evidencia TVP.

Discusión

Definición de AIT: breve episodio de disfunción causado por un disturbio focal por isquemia cerebral, retiniana o medular que dura menos de 1 hora y sin evidencia de infarto agudo.

Se considera AIT recurrente cuando dichos episodios se repiten dos o más veces en un mes.

El AIT crescendo se define como 2 AIT dentro de las 24 hs, 3 dentro de los 3 días y 4 dentro de las dos semanas.

No hay evidencia actual para la recomendación de anticoagulación oral (ACO) en los AIT recurrentes por lo que el tratamiento se basa en los antiagregantes. ^(1,2)

El estudio sobre comparación de warfarina con aspirina en AIT/stroke recurrente no cardioembólico Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study (WARSS) que fue aleatorizado, doble ciego, y multicéntrico, realizado en 2001 en Instituto de Columbia USA, demostró que la warfarina no ofrece beneficio adicional sobre la aspirina para prevenir el stroke/AIT recurrente en la población estudiada. La aspirina sola o en combinación con otros agentes antiagregantes parece ser la mejor opción para los stroke/AIT recurrentes. El estudio WARSS comparó warfarina y AAS en pacientes con AIT Stroke recurrentes no cardioembólico y aterosclerosis no quirúrgica. ⁽³⁾

En este estudio se revisaron sistemáticamente varios subgrupos, uno de ellos evaluó el beneficio del uso de aspirina. Once estudios aleatorizados que abarcaron 10000 pacientes con AIT /stroke previo, revelaron que a largo plazo la terapia con aspirina reduce el riesgo relativo de recurrencia de eventos vasculares y riesgo de muerte de los pacientes por esta causa en un 13 %, correspondiendo a una reducción del 1% del riesgo absoluto por año.

En otro subgrupo, la revisión sistemática de 9 estudios aleatorizados donde se comparó la ACO vs placebo, en 1214 pacientes, con AIT/stroke previos, demostró que a largo plazo la terapia ACO no disminuye significativamente el riesgo de eventos vasculares nuevos.

En un tercer subgrupo, se revisaron 4 estudios aleatorizados, de ACO vs antiplaquetarios, en un total de 1870 pacientes con AIT/stroke previos. Mostró que un INR entre 3,0 y 4,5 en comparación con la terapia antiplaquetaria se asociaba a una tasa significativamente mayor de eventos vasculares recurrentes graves. En 493 pacientes con ACO a largo plazo, con un INR de 2,1 a 3,6 vs la terapia antiplaquetaria no hubo diferencias en cuanto a recurrencia, muerte y transformación hemorrágica.

En el estudio WARSS, los investigadores tenían el objetivo de demostrar la superioridad de la warfarina respecto a la aspirina en la prevención del ACV isquémico recurrente en pacientes con un ACV no cardioembólico, no demostrándose esta superioridad. ⁽³⁾

Según el estudio previo, el paciente del caso 1 no tiene criterio de ACO, si de antiagregación.

En el paciente del caso 2, corresponde analizar la publicación New England Journal of Medicine 2002, Transient Ischemic Attacks donde se recomienda ⁽⁴⁾

Tratamiento

- 1) Control de la PA con antihipertensivos de acción periférica y de corta acción.
- 2) AAS dosis 325 mg
- 3) La combinación de AAS/dipiridamol (25/200mg) respectivamente, redujo el riesgo de stroke/AIT recurrente y riesgo de muerte por stroke, luego de un AIT/ Stroke isquémico.

Esto se demostró en un estudio doble ciego controlado con placebo, de 24 meses, que incluyó a 6602 pacientes que tuvieron un ACV isquémico (76%) o un AIT (24%) en los 3 meses previos a su ingreso al estudio. El estudio comparó el uso de AAS/ dipiridamol, con el uso de cada fármaco individualmente y con placebo.

Estas comparaciones mostraron que la combinación redujo el riesgo de ACV en un 36,8% en comparación con el placebo, el 22,1% en comparación con la aspirina sola y el 24,4% en comparación con dipiridamol solo. ⁽⁵⁾

- 4) No se recomienda heparina ni warfarina para uso de rutina en pacientes con AIT tanto en agudo como a largo plazo.

- 5) La ACO está recomendada en pacientes con AIT que tienen enfermedad cardíaca como causa de embolismo (FA, válvula protésica mecánica, etc.). Y podría ser una opción en pacientes que continúan con síntomas a pesar de terapia antiplaquetaria.
- 6) La heparinización i/v de pacientes con AIT crescendo no ha demostrado beneficios ni riesgos, el manejo debe ser individualizado.
- 7) En otras condiciones cardíacas con menor riesgo de embolia como FOP, debrise aterosclerótico en aorta torácica, contraste auricular espontáneo, IAM entre dos a 6 meses previos, segmento ventricular izquierdo hipoquinético, y calcificación del anillo mitral, se ha utilizado ACO basados en evidencia indirecta sin haber demostrado reducción del riesgo de AIT/stroke.
- 8) En la enfermedad carotídea extracraneal, con estenosis mayor al 70% (alto grado) ipsilateral al sitio de isquemia, con 1 o más AIT, independientemente de los fármacos antiplaquetarios, se recomienda la endarterectomía carotídea.

Según este análisis el paciente del caso 2 tiene indicación de endarterectomía carotídea, como tratamiento de prevención secundaria.

Bibliografía

- 1- Fuentes B, et al. Guía para el tratamiento preventivo del ictus isquémico y AIT (II). Recomendaciones según subtipo etiológico. Neurología. 2011
- 2- Salamano R, Scaramelli A, Oehninger C, Buzó R. Diagnóstico y tratamiento en neurología 2da edición. Montevideo-Uruguay: ed dedos 2015
- 3- J.P. Mohr, M.D., J.L.P. Thompson, Ph.D., R.M. Lazar, Ph.D., B. Levin, M.D., R.L. Sacco et al. Comparison of Warfarin and Aspirin for the Prevention of Recurrent Ischemic Stroke. N Engl J Med 2001; 345:1444-1451.
- 4- Davis S, Donnan G. Secondary prevention after ischemic stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med 2012 ; 366:1914-1992
- 5- Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke prevention study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the second prevention of stroke. J Neurol Sci 1996 Nov ;143(1-2):1-13
- 6- Liu M, Counsell C, Sandercock P. Anticoagulants for preventing recurrence following ischaemic stroke or transient ischemic attack (Cochrane review). Cochrane Library, issue 3. Oxford, England: Update Software, 2001.



Vacunación y Profilaxis infecciosa en situaciones especiales

Clínica Médica “3” Prof. Dra. Alba Larre Borges.

Facultad de Medicina. UdelaR

Coordinadores: Dres. Sandra Consani, Valentina Más, Gustavo Bruno

La vacunación es una de las herramientas de mayor impacto sanitario en la población y en la salud pública mundial, evitando cada año alrededor de 2 a 3 millones de fallecimientos. Históricamente las vacunas han generado una gran repercusión en la salud logrando erradicar enfermedades como la viruela y disminuir la discapacidad secundaria a la poliomielitis. No se refleja aún el máximo potencial benéfico de esta intervención.

Es evidente que la inmunización sistemática tiene un rol fundamental en la cobertura sanitaria, pues supone un punto de contacto con la atención de salud al comienzo y en las diferentes etapas de la vida, disminuyendo la morbi-mortalidad poblacional.

El aumento de la población inmunodeprimida, hace imperiosa una permanente actualización en la prevención y profilaxis de enfermedades infecto-contagiosas. La tuberculosis y la Pneumocystosis son patologías muy prevalentes en este grupo de pacientes, siendo una constante en la discusión clínica diaria.

Esta revisión aborda esa problemática de salud en los distintos grupos susceptibles a padecer enfermedades infecciosas, con el objetivo de difundir una herramienta básica y accesible, e influir en su aplicación en la práctica clínica diaria.

Tema 11:

Vacunación en terapias inmunosupresoras

Dra. Alfonsina Rodríguez
Postgrado Medicina Interna

Dra. María Isabel Da Rosa
Postgrado Medicina Interna

Dra. Daiana García
Residente Medicina Interna

Dra. Florencia Sacchi
Asistente Clínica Médica

Dra. Sandra Consani
Prof. Adjunta. Clínica Médica

Los medicamentos inmunosupresores disminuyen la respuesta inmune a un estímulo antigénico. Son ampliamente utilizados en diversas condiciones clínicas, a saber: inmunodeficiencias congénitas o adquiridas, enfermedades inflamatorias crónicas, neoplasias, asplenia o anemia falciforme, entre otras. ⁽¹⁾

Las infecciones son la principal causa de morbimortalidad vinculado a la deficiencia en la inmunidad celular determinada por estos medicamentos. Generalmente los microorganismos implicados son intra y extracelulares y las infecciones se desarrollan producto de reactivaciones y menos frecuentemente por infecciones de novo. ⁽²⁾

En este capítulo nos referiremos a las inmunizaciones recomendadas en las siguientes categorías de inmunosupresores: medicamentos antiinflamatorios del tipo de los glucocorticoides, inmunosupresores no biológicos y terapias biológicas.

A) Glucocorticoides

La terapia con glucocorticoides determina deficiencia de la inmunidad celular. Sus mecanismos principales de acción son la inhibición de citoquinas: factor de necrosis tumoral (TNF), IL -1, IL-2, IL-6, interferón gamma y reducción de la respuesta linfocitaria B y T. ^(1;2)

La guía de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) clasifica a los pacientes en alto y bajo nivel de inmunosupresión. ⁽³⁾ Tabla 1

Fármaco	Alto nivel de inmunosupresión	Bajo nivel de inmunosupresión
Prednisona	≥20 mg/k/día durante 14 o más días	<20 mg/día durante más de 14 días o Corticosteroides días alternos.

Tabla 1: Grado de inmunosupresión para pacientes que reciben glucocorticoides.

Extraído y adaptado de 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host.

¿Qué vacunas deben recomendarse en pacientes que reciben glucocorticoides?

En nuestro medio se recomiendan las siguientes: vacuna anti influenza y vacuna antineumocócica

Los pacientes con alto nivel de inmunosupresión según la clasificación de IDSA, presentan alto riesgo de infección neumocócica invasiva por lo que la inmunización es altamente recomendada. ^(5;6)

La vacuna anti gripal, se recomienda en toda la población bajo tratamiento con glucocorticoides, adaptado a las recomendaciones del Ministerio de salud (MS).

¿Cuándo y cómo deben administrarse?

No hay contraindicación para el uso de vacunas inactivadas durante el tratamiento con corticoides.

La vacuna anti influenza se administra anualmente en inmunodeprimidos y en pacientes de más de 6 meses de edad, siguiendo las campañas de vacunación anual. ⁽³⁾

Con respecto a la vacuna antineumocócica, se recomienda la vacuna antineumocócica 23 polivalente (VNP 23) y vacuna antineumocócica 13 Valente (VNC 13). La VNP23 se debe administrar a pacientes de 2 años o más con enfermedades inflamatorias crónicas, e inicio planificado de inmunosupresión. Es bien tolerada y los efectos adversos son leves y de breve duración, limitados al sitio de inyección. ⁽⁵⁾ Los pacientes deben recibir VNP 23 al menos 8 semanas después de VNC 13 y una segunda dosis de VNP 23 debe administrarse 5 años después. ⁽⁶⁾

¿Qué vacunas NO se recomiendan?

Las vacunas vivas atenuadas están contraindicadas en pacientes que reciben alta dosis de glucocorticoides, aunque pueden ser administradas a pacientes catalogados de bajo riesgo de inmunosupresión.⁽⁴⁾ Se sugiere su administración 2-4 semanas antes del inicio del tratamiento o 4 semanas después de finalizado el mismo. Existen autores que no recomiendan la vacunación en los primeros tres meses luego de haber recibido bolos de glucocorticoides ^{(1) (3) (4) (5)}

Otras inmunizaciones

La vacuna de herpes zoster en EEUU se indica en pacientes de más de 60 años, 4 semanas antes de la terapia con inmunosupresores y tratamiento corticoideo prolongado. ⁽³⁾ En Uruguay no hay consenso para la administración de ésta vacuna en este grupo de pacientes.

En cuanto a otras vacunas inactivadas como DPT (tétanos, pertussis, difteria), Haemophilus influenza tipo B, Hepatitis A y B, antimeningocócica y anti-HPV, no hay recomendaciones especiales y deben administrarse según el esquema de vacunación de nuestro país.

B) Inmunosupresores no biológicos

En cuanto a los inmunosupresores no biológicos existen 2 grupos: los inhibidores de la Calcineurina y los anti proliferativos o citotóxicos.

Los fármacos inhibidores de la calcineurina (Ciclosporina A y tacrolimus) bloquean la síntesis de citoquinas (IL-2, IL-4, IL 5 e Interferón alfa) y moléculas estimuladoras como CD 40, con efecto inhibidor sobre células B y células dendríticas, y sobre la expansión clonal y diferenciación de los linfocitos T. ⁽⁷⁾

Los fármacos anti proliferativos o citotóxicos (Azatioprina, Micofenolato, Leflunomida, Ciclofosfamida) actúan inhibiendo la síntesis de purinas (azatioprina, micofenolato), pirimidinas (leflunomida) o ambos (metotrexate) determinando la inhibición de la proliferación celular. (8; 9; 10)

De la susceptibilidad a infecciones derivada de estos tratamientos se desprende la importancia de la inmunoprofilaxis. Las diferentes guías analizadas sugieren, actualizar el esquema de vacunación de la población general, a los pacientes portadores de enfermedades autoinmunes previo al inicio de tratamientos con Fármacos Modificadores de la Enfermedad (FAME) o en aquellos que se someterán a trasplantes. ^{(4) (11)}

Se recomienda administrar las vacunas durante la enfermedad autoinmune inactiva, si bien no hay estudios que demuestren mayores efectos adversos de las vacunas o aumento de los empujes en las enfermedades inflamatorias comparados con sujetos sanos. ^{(11) (12) (13)}

¿Qué vacunas deben recomendarse en pacientes con inmunosupresores no biológicos?

Las vacunas a microorganismos inactivos son las recomendadas. La *vacuna anti influenza* es ampliamente recomendada. Se trata de una vacuna trivalente (contra virus H1N1-H3N2-B). Se ha observado que esta vacuna disminuye los ingresos hospitalarios por la enfermedad, así como la mortalidad influenza/neumonía en pacientes añosos con enfermedad reumática o vasculitis ⁽¹¹⁾

La *vacuna antineumocócica* está ampliamente recomendada en pacientes con tratamiento con inmunosupresores no biológicos en el mismo régimen mencionado para corticoides. La VNC13 es más inmunogénica que la VNP23, debido a que la respuesta es contra proteínas asociadas a polisacáridos capsulares originando una respuesta timo-dependiente. ⁽¹³⁾

La *vacuna anti virus hepatitis B (VHB)* se recomienda sólo en casos de ausencia de anticuerpos protectores contra VHB (Anticuerpos anti VHBsAg negativo o con títulos de antiHBs <10 mUI/ml) o en casos de alto riesgo de exposición. ^{(5) (11) (14)}

¿Cuándo y cómo deben administrarse?

En los pacientes que reciben por primera vez la vacuna antineumocócica se recomienda administrar la VNC 13 y a las 8 semanas (hasta un año) la VNP-23 como mencionamos previamente. Si había recibido la VNP-23 previamente, entonces se recomienda VNC 13 al año, por única vez. La VNP-23 se debe realizar refuerzo a los 5 años por única vez, aunque este plan de inmunización aún no ha sido validado en pacientes con Artritis Reumatoide y tratamiento inmunosupresor. ⁽¹⁵⁾ Se ha visto menor respuesta humoral en pacientes durante el tratamiento con metotrexate ⁽¹³⁾.

La vacuna anti-influenza se debe administrar anualmente según las pautas nacionales del MSP.

En cuanto a la inmunogenicidad hay resultados dispares según el inmunosupresor utilizado, no se ha reportado interferencia con hidroxiclороquina, sulfazalacina ni metotrexato, sin embargo, se ha descrito disminución en la respuesta bajo tratamiento con Leflunomida.

Ambas vacunas anti influenza y antineumocócica pueden ser administradas el mismo día, aunque en diferentes sitios de punción ⁽¹⁶⁾.

La vacuna contra VHB está indicada en pacientes con riesgo de exposición o probada exposición a VHB en personas que no presentan anticuerpos contra el virus. Se recomienda realizar serología VHB previo al inicio de tratamiento inmunosupresor. Si la serología es negativa se recomienda administrar vacuna anti VHB 2 semanas antes del inicio de la inmunoterapia ⁽¹⁷⁾. En el caso de tratamientos con metotrexate se ha visto que el fármaco en portadores de VHB puede gatillar la replicación viral, sin embargo, tiene poco efecto sobre el poder inmunogénico de la vacuna ^{(5) (11) (17)}.

¿Qué vacunas NO se recomiendan?

Las vacunas a microorganismos vivos atenuados están contraindicadas en pacientes bajo tratamiento con inmunosupresor dado que presentan mayor riesgo de infección por los microorganismos vivos atenuados que contiene la vacuna. Su uso se reserva para situaciones especiales que dependerán de la causa de la inmunosupresión, del grado de inmunosupresión y respetando un intervalo variable según el tipo de medicamento utilizado. ^{(3) (4)}.

La incidencia de Tuberculosis en pacientes con Artritis reumatoide en tratamiento con FAME es 2 a 10 veces mayor que en la población general, sin embargo, no está indicada la vacunación contra *Micobacterium tuberculosis* (BCG) dadas las características de la vacuna a microorganismos vivos y además no previene ni la primo infección ni la reactivación tuberculosa. ⁽⁵⁾.

Otras inmunizaciones

La vacuna contra *Virus Hepatitis A* (VHA) se recomienda sólo en situaciones de alto riesgo de infección (viajes o residencia en zonas endémicas) o de exposición (contacto con personas infectadas) en pacientes sin anticuerpos protectores contra VHA ⁽¹⁴⁾.

El tratamiento con inmunosupresores aumenta el riesgo de infección por *virus de varicela zoster* (VVZ) particularmente con el uso de ciclofosfamida. La vacunación contra VVZ está indicada en pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas sin evidencia de inmunidad previa contra el VVZ. La administración deberá realizarse al menos 4 semanas previas al inicio del tratamiento inmunosupresor ⁽³⁾.

Debido a que no hay suficiente información en la literatura sobre la seguridad de *vacunas del herpes zoster* (HZ) durante tratamiento con inmunosupresores, the American College of Rheumatology (ACR) y el Center for Disease Control (CDC) recomiendan la vacunación HZ a adultos de 50 años o más que tengan una Enfermedad Inflamatoria Crónica de las articulaciones tratada con metotrexate en dosis menores de 0,4 mg/kg /semana o azatioprina en dosis menos 0,3 mg / kg/día ⁽¹⁴⁾.

Las recomendaciones americanas (Advisory Committee on Immunization Practices) aceptan la administración de vacunas contra VVZ y HZ sin suspender tratamiento con metotrexate cuando se administra en dosis menores o iguales a 0,4 mg/kg/semana. En Uruguay no existe aún consenso. En cuanto a tratamientos con leflunomida, por su vida media prolongada se recomienda suspender el tratamiento 6 meses antes de realizar la vacunación. ⁽⁴⁾

C) Terapias biológicas

El uso extenso de *medicamentos biológicos* ha generado un aumento incesante de pacientes inmunocomprometidos. Se estima que el 5-7% de la población occidental tiene enfermedades inmunomediadas pasibles de terapias biológicas. ⁽¹⁾

Estos medicamentos actúan bloqueando blancos específicos del sistema inmunológico, determinando inmunosupresión de intensidad variable. En la tabla 2 se muestran los medicamentos biológicos usados en nuestro país y en la figura 1 se esquematiza el mecanismo de acción. ⁽¹⁸⁾

Inhibidores de citoquinas inflamatorias	Anakinra Tocilizumab
Anti TNF	Infliximab Golimumab Certumumab Etanercept Adalimumab
Agentes contra antígenos de células B	Rituximab (RTX) Belimumab
Moduladores selectivos de la coestimulación	Abatacept

Tabla 2: Fármacos biológicos⁽¹⁸⁾

Rc: receptor. IL: Interleucina

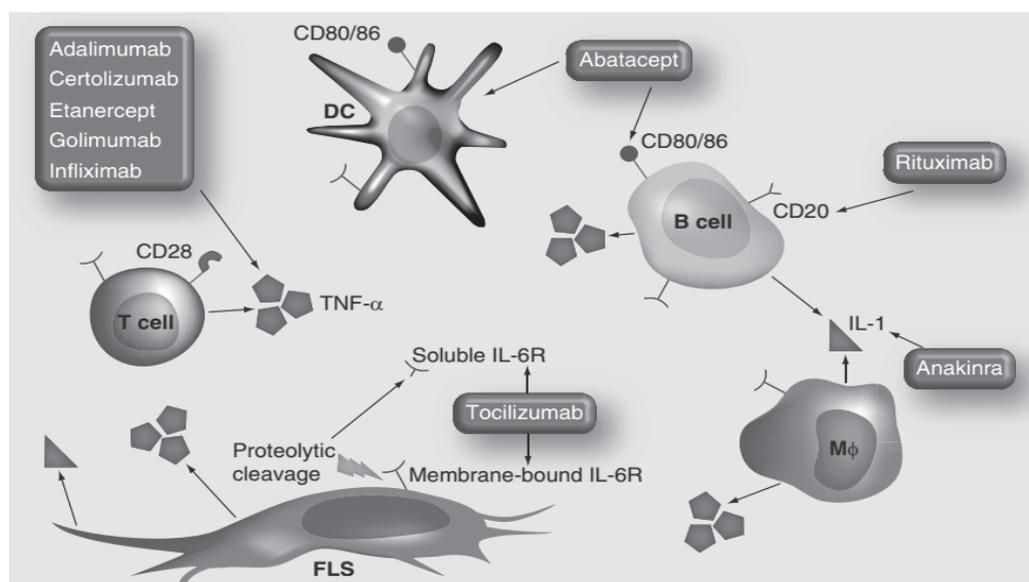


Figura 1: Mecanismo de acción de algunos fármacos biológicos.

¿Qué vacunas deben recomendarse en pacientes con terapias biológicas?

En los pacientes bajo inmunoterapia, además de las vacunas del esquema estándar de inmunización, se recomienda vacuna antigripal estacional y vacuna antineumocócica, que pueden ser administradas el mismo día en dos sitios de inyección diferentes, como ya mencionamos anteriormente.

No hay datos sobre la incidencia de *Influenza* en estos pacientes, pero el riesgo de morir debido a infecciones pulmonares es mayor; por lo que se recomienda la inmunización anual a todos los pacientes.⁽¹⁹⁾

El riesgo de enfermedad neumocócica invasiva es 7,4 veces mayor que en controles sanos, incrementando la morbi-mortalidad, por lo que se sugiere vacunación antineumocócica.⁽⁴⁾⁽²⁰⁾

La serología de virus de hepatitis B (VHB) esta aconsejada en todos los pacientes, indicando la vacunación a aquellos sin evidencia de infección previa.

¿Cuándo y cómo deben administrarse?

No hay contraindicación para el uso de vacunas inactivadas durante el tratamiento con biológicos. La inmunogenicidad puede verse afectada; por lo que se recomienda su administración 2 semanas antes del inicio del tratamiento o luego de 3 meses de finalizado.⁽⁴⁾

La respuesta inmunogénica a la **vacuna antigripal** no es igual para todos los grupos de biológicos. No está afectada en pacientes tratados con anti-TNF, incluso en asociación con inmunosupresores no biológicos; disminuyendo en algunas series el ingreso hospitalario y la mortalidad por influenza en paciente tratados con adalimumab, infliximab o etanercept.⁽¹¹⁾⁽²¹⁾ Sin embargo, en otras series se han reportado casos de respuesta reducida en tratamientos con estos dos últimos.⁽²²⁾ En pacientes tratados con RTX la eficacia serológica es limitada. Muchos estudios demuestran que los títulos de anticuerpos son significativamente menores después de la inmunización en comparación con grupos control.⁽²²⁾⁽²³⁾ Esta respuesta se ve especialmente afectada cuando se administra 4-8 semanas después de la administración de RTX. Los títulos de

anticuerpos preexistentes no se vieron afectados, por lo que se debe considerar la vacunación antes de comenzar el RTX o 6 meses después de su primera infusión y 4 semanas antes de su próxima dosis.⁽²⁴⁾ La capacidad de responder a la vacuna está relacionada con el grado de recuperación de células B en el momento de la inmunización.⁽²³⁾ Se han reportado resultados contradictorios con abatacept; en algunos estudios la respuesta fue eficaz, mientras que en otro marcadamente disminuido. Tocilizumab tiene un efecto moderado sobre la inmunogenicidad cuando se utiliza solo.⁽⁴⁾ Se recomienda también vacunación antigripal anual (vacuna inactivada) de los convivientes y cuidadores del paciente sometido a tratamiento inmunosupresor.

La mayoría de los estudios con RTX valoraron la respuesta a la **vacuna antineumocócica** 23-valente; mostrando respuestas post-vacunales inadecuadas, con una seroconversión reducida o un aumento inadecuado del título de anticuerpos.^{(25) (26)} Un estudio demostró mejor resultado, donde el 57% de los pacientes tuvieron una respuesta parcial en comparación con los grupos de control.⁽²⁷⁾

Esta disminución de la respuesta fue persistente, con efectos que duran hasta 7 meses después de la finalización del tratamiento con RTX.⁽²⁶⁾ Las revacunaciones periódicas con vacuna antineumocócica deben realizarse en pacientes que reciben RTX, donde se produce una respuesta inmune protectora parcial.⁽²⁷⁾ El uso de fármacos anti-TNF no influyen en la respuesta a la vacuna antineumocócica, siendo la tasa de respuesta similar a grupos controles.⁽²⁸⁾ Existen estudios que indican que la respuesta humoral se atenúa en pacientes tratados con abatacept; más marcadamente con la vacuna conjugada que con la polisacárida.⁽²⁹⁾ Tocilizumab en monoterapia tiene poco efecto sobre los títulos de anticuerpos contra los serotipos 23F y 6B después de la administración de la vacuna 23 Valente.⁽³⁰⁾

Se recomienda vacunación antineumocócica 4 semanas antes del inicio de inmunoterapias.

Se recomienda administrar **vacuna anti VHB** dos semanas antes del inicio de la inmunoterapia. La pauta de administración es de 4 dosis (0-1-2-6 meses) con la vacuna de mayor inmunogenicidad (40 µg de antígeno). Es conveniente realizar control serológico al mes. Si la respuesta no es la esperada (títulos de antiHBs <10 mUI/ml) se aplicarán 2 dosis suplementarias, separadas 1 mes, con control serológico luego de cada dosis. En los casos "no respondedores" se aconseja la inmunización pasiva. (Ig anti VHB). En tratamientos a largo plazo se sugiere realizar un control serológico anual y revacunar si el nivel de anticuerpos es menor a 10 mUI/ml.⁽³¹⁾

¿Qué vacunas NO se recomiendan?

Las vacunas a microorganismos vivos atenuados (MVA) están formalmente contraindicadas en pacientes que reciben agentes biológicos.^{(19) (32) (33)}

Si es imperativo administrarlas debe suspenderse la bioterapia. Las recomendaciones varían con respecto a la duración del intervalo sin tratamiento previo a la vacunación: algunas guías recomiendan 3 meses (6 meses para RTX) y otras al menos 5 veces la vida media del agente biológico. Después de la vacunación, el intervalo libre de tratamiento recomendado es de al menos 2 semanas y, preferentemente de 3 a 4 semanas.⁽⁴⁾

La incidencia de tuberculosis aumenta en pacientes con fármacos inmunosupresores especialmente con los anti TNF. La mayoría de estos casos son reactivación de infección latente, que no pueden prevenirse mediante la vacunación. Además, no se ha demostrado claramente que la vacunación con BCG sea eficaz en prevenir tuberculosis en adultos. La vacuna BCG contiene Micobacterias atenuadas y la vacunación con vacuna BCG induce BCG-itis en inmunodeprimidos.

Con respecto a la **Vacuna anti varicela zoster** la protección contra varicela en adultos es importante debido a la potencial gravedad de la infección. Deben vacunarse aquellos pacientes candidatos a recibir terapia biológica sin evidencia de inmunidad contra varicela (vacunación previa; inmunidad natural) 4 semanas o antes del inicio de la inmunoterapia. En ningún caso debe retrasarse la terapia biológica por la vacunación. Por el momento es imposible administrarla en nuestro país.

Otras inmunizaciones

Se recomienda **vacunación antitetánica** cada 10 años a toda la población; de no presentarla se debe actualizar previo al inicio de la terapia biológica. La respuesta inmunogénica es comparable a los controles sanos. Sin embargo, como no se disponen de datos de eficacia contra el toxoide tetánico con uso de RTX dentro de las 24 semanas posteriores al tratamiento, se recomienda que frente a riesgo alto de contraer tétanos (heridas mayores o contaminadas) se realice inmunización pasiva (inmunoglobulinas).

Faltan datos sobre la incidencia de hepatitis A (VHA) en pacientes bajo terapias biológicas. Solo se recomienda vacunar cuando existen factores de riesgo para su adquisición: viaje o residencia en países endémicos para (VHA), exposición probada, y cuando los anticuerpos protectores contra VHA están ausentes.⁽³⁴⁾

Conclusiones

En los pacientes tratados con inmunosupresores la inmunización es una medida terapéutica fundamental. Las vacunas inactivadas no están contraindicadas, y se recomienda sean administradas al menos 2 semanas antes del inicio del inmunosupresor o a partir de 3 meses después de finalizado en la mayoría de los casos. Las vacunas a microorganismos vivos atenuados están contraindicadas en este grupo de pacientes

Bibliografía

- 1- Löbermann M MD, Borso D, Hilgendorf I, Fritzsche C, Zettl U K, Reisinger EC. Immunization in the adult immunocompromised host. *Autoimmun Rev.* 2012;11(3):212-8
- 2- Cuéllar Ponce de León LE. Infecciones huésped inmunocomprometidos. *Rev Med Hered.* 2013; 24:156-161.
- 3- Rubin LG, et al. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. DOI: 10.1093/cid/cit684
- 4- Morel J, Czitrom SG, Mallick A, Sellam J, Sibilia J. Vaccinations in adults with chronic inflammatory joint disease: Immunization schedule and recommendations for patients taking synthetic or biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Joint Bone Spine.* 2016; 83(2):135-41.
- 5- Viegas Brenol C, et al. 2012 Brazilian society of reumatology consensus on vaccination of patients with rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol.* 2013; 53(1): 4-23
- 6- Vila-Córcoles A, Ochoa-Gondar O. Enfermedad neumocócica en el adulto: niveles de riesgo y recomendaciones de vacunación. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2016.06.007>
- 7- Reynolds NJ, Al-Daraji WI. Calcineurin inhibitors and sirolimus: mechanisms of action and applications in dermatology. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27: 555-61.
- 8- Poppe D, Tiede I, Fritz G, Becker C, Bartsch B, Wirtz S, et al. Azathioprine suppresses ezrin-radixin-moesin-dependent T cell-APC conjugation through inhibition of Vav guanosine exchange activity on Rac proteins. *J Immunol* 2006; 176: 640-51.
- 9- Liberman, Ana C, Drunker, J., Refojo, D., Arzt, E. (2008) Mecanismos moleculares de acción de algunas drogas inmunosupresoras. *Medicina*; 68:455-464.
- 10- Goicoechea García. *Farmacología del Metotrexato.* *Reumatol Clin Suppl.* 2016; 11(1):3-7
- 11- S van Assen, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2011 ; (70):414-422.
- 12- Ristow SC, Douglas RG, Jr, Condemi JJ. Influenza vaccination of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med.* 1978; 88(6):786-789.
- 13- Friedman MA, Winthrop KL. Vaccines and Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: Practical Implications for the Rheumatologist. *Rheum Dis Clin N Am.* 2017; 43 (1): 1-13.
- 14- Friedman MA, Winthrop K. Vaccinations for rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2016; 28 (3): 330-336.
- 15- Kobayashi M, Bennett NM, Gierke R, et al. Intervals between PCV13 and PPSV23 vaccines: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015; 64(34):944-7.
- 16- Lunel-Fabiani F, Masson C, Ducancelle A. Systemic diseases and biotherapies: understanding, evaluating, and preventing the risk of hepatitis B reactivation. *J. Jb spin.* 2014;(81):478-484.
- 17- Belén Carmen Garrido BC, Navarro MV, Navarro F. Vacunas y quimioprofilaxis en artritis reumatoide: ¿podría plantearse un calendario de vacunación? *J.Reuma.* 2011;7(6):412-416
- 18- Meier FM1, Frerix M, Hermann W, Müller-Ladner, U. Current immunotherapy in rheumatoid arthritis *Immunotherapy.* 2013 Sep;5(9):955-74
- 19- Glück T1, Müller-Ladner U. Vaccination in patients with chronic rheumatic or autoimmune diseases. *Clin Infect Dis.* 2008; 46(9):1459-65.

- 20- Rodríguez-García J, Fernández-Santos R, García-Erce JA. Vacunación en el paciente con linfoma no hodgkiniano en tratamiento con rituximab u otros inmunodepresores. *Med Clin (Barc)*. 2016; 146(1):43-4.
- 21- Fomin I; Caspi, D; Levy, V; Varsano, N; Shalev Y, Paran, D. Vaccination against influenza in rheumatoid arthritis: the effect of disease modifying drugs, including TNF alpha blockers. *Ann Rheum Dis*. 2006; 65(2):191-4.
- 22- Brenol CV; Da Mota, LM; Cruz, BA; Pileggi, GS; Pereira, IA; Rezende, LS. Et al. Brazilian Society of Rheumatology Consensus on vaccination of patients with rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol* 2013; 53(1):4-23.
- 23- Eisenberg, R; Jawed, A; Jean Boyer, P; Maurer, K; McDonald, K; Luning Prak, E. et al. Rituximab-Treated Patients Have a Poor Response to Influenza Vaccination. *J Clin Immunol*. 2013 Feb; 33(2): 388-396.)
- 24- Buch MH, Smolen JS, Betteridge N, Breedveld FC, Burmester G, Dorner T, et al. Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(6):909-20).
- 25- Nazi I, Kelton JG, Larche M. Snider, DP; Heddle, NM; Crowther, MA. Et al. The effect of rituximab on vaccine responses in patients with immune thrombocytopenia. *Blood*. 2013; 122(11):1946-1953.
- 26- Albert, D; Dunham, J; Khan, S; Stansberry, J; Kolasinski, S; Tsai, D. et al. Variability in the biological response to anti-CD20 B cell depletion in systemic lupus erythaematosus. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67(12):1724-1731.
- 27- Bingham, C; Looney, RJ; Deodhar, A; Halsey, N; Greenwald, M; Coddington, C. et al. Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: results from a controlled clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2010; 62 (1):64-74.
- 28- Kaine, JL; Kivitz, AJ; Birbara, C; Luo, AY. Immune responses following administration of influenza and pneumococcal vaccines to patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab. *J Rheumatol*. 2007 Feb; 34(2):272-9.
- 29- Crnkic Kapetanovic, M; Saxne, T; Jonsson, G; Truedsson, L; Geborek. P. Rituximab and abatacept but not tocilizumab impair antibody response to pneumococcal conjugate vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2013 Oct 30;15(5): R171
- 30- Bingham, CO; Rizzo, W; Kivitz, A; Hassanali, A; Upmanyu, R; Klearman, M. Humoral immune response to vaccines in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: results of a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2015 May;74(5):818-22
- 31- Buensalido, JA; Chandrasekar, PH. Prophylaxis against hepatitis B reactivation among patients with lymphoma receiving rituximab. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014; 12(2):151-4.
- 32- Krstulović DM, Kaliterna DM. Vaccination in chronic autoimmune and inflammatory rheumatic diseases. *Reumatizam*. 2012;59(1):28-35)
- 33- Casanova Estruch, B. Safety profile and practical considerations of monoclonal antibody treatment. *Neurología*. 2013; 28(3):169-78.

Tema 12:

Vacunación en pacientes con asplenia

Introducción

Dra. Priscila Specht
Residente Medicina Interna

El bazo cumple una función muy importante tanto en el procesamiento de antígenos como en la producción de anticuerpos. Los macrófagos esplénicos son fundamentales en la fagocitosis de bacterias encapsuladas y de parásitos intraeritrocitarios. ⁽¹⁾

Dra. Florencia Sacchi
Asistente Clínica Médica

El término asplenia se refiere a la ausencia de bazo, una condición que raramente es congénita y en la mayor parte de los casos es postquirúrgica. La alteración de la función del bazo se define como hipoesplenismo, trastorno adquirido causado por enfermedades hematológicas e inmunológicas, infecciosas e infiltrativas. ⁽²⁾ La asplenia e hipoesplenismo son un factor de riesgo importante para infecciones invasivas, particularmente por bacterias encapsuladas, siendo las más frecuentes *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenzae tipo b*. Debido a la alta mortalidad asociada a estas infecciones, está recomendada la vacunación como medida preventiva. ^(2,3)

Dra. Valentina Más
Asistente Clínica Médica

Vacuna antineumocócica

Streptococcus pneumoniae es una bacteria encapsulada, responsable de más del 50% de las infecciones en estos pacientes. Las enfermedades invasivas por esta bacteria se presentan predominantemente a forma de bacteriemia, meningitis y neumonía.

Se recomienda la vacuna antineumocócica a los adultos inmunocomprometidos. ^(3,4)

Existen en la actualidad dos tipos de vacunas antineumocócica disponibles para adultos en Uruguay. La vacuna antineumocócica conjugada 13 Valente (PCV13), cubre 13 serotipos de neumococo, estimula la memoria inmunológica y por lo tanto provee una protección inmune prolongada en el tiempo. ^(3,5) La vacuna polisacárida 23 Valente (PPSV23) cubre más serotipos pero genera inmunidad menos duradera. ^(3,6)

En pacientes inmunocomprometidos, el 50% de las infecciones invasivas por el neumococo están causadas por los serotipos que incluye la PCV13, pero en un 21% de casos adicionales están causadas por serotipos que sólo están incluidas en la PPSV23. ^(3,4)

Se recomienda la administración de la PCV13 junto con la PPSV23 en todos los pacientes inmunocomprometidos.

Los pacientes menores de 65 años que no recibieron la vacuna antineumocócica de adulto, deben recibir una dosis inicial de la PCV13 seguida por dos dosis de la PPSV23, con la primera dosis administrada por lo menos ocho semanas posteriores a la PCV13 y la segunda dosis 5 años luego de la primera dosis. ^(3,7) Realizarlo en esta secuencia aumenta la respuesta inmunológica comparado con la administración de la PPSV23 primero o de forma aislada. ^(3,4)

Pacientes menores de 65 años que hayan recibido al menos una dosis de la PPSV23, pero no la PCV13 deben recibir una única dosis de la PCV13 por lo menos un año posterior a la última dosis de la PPSV23. En los casos que esté indicado una dosis adicional de la PPSV23 (se recomienda un total de dos dosis entre los 19 y 64 años de edad), ésta debe administrarse no antes de las ocho semanas desde la PCV13 y por lo menos cinco años luego de la última dosis de PPSV23. ⁽³⁾

Los pacientes mayores a 65 años deben recibir una dosis adicional de la PPSV23 independientemente del estado de inmunizaciones previas con la PPSV23. ^(3,4) Esta dosis no debe ser administrada antes de los 5 años luego de la última dosis de la PPSV23. ⁽³⁾

Idealmente, el paciente debe recibir la vacuna antineumocócica entre cuatro a seis semanas previo a la esplenectomía electiva. Cuando no es posible, debería administrarse por lo menos dos semanas previas a la cirugía electiva o por lo menos dos semanas después de la cirugía en los casos de esplenectomía de urgencia. ^(2, 8, 9)

La administración de la vacuna es intramuscular, preferiblemente en el músculo deltoides, pero también puede administrarse por vía subcutánea en los casos requeridos. ⁽²⁾ Los efectos adversos más frecuentes son el eritema, edema, induración o dolor en el sitio de inyección,

fiebre, irritabilidad, descenso del apetito o alteraciones del sueño. Reacciones infrecuentes incluyen rash, anafilaxis, shock y angioedema. ^(2,10) Están contraindicadas en pacientes que presentaron una reacción anafiláctica confirmada a una dosis previa de la vacuna o a alguno de sus componentes. ⁽²⁾ Debe tenerse precaución en embarazadas, en pacientes cursando una enfermedad aguda moderada a severa con o sin fiebre, reacción alérgica al látex; y solamente para el caso de la PPSV23, haber recibido dosis previas de la misma vacuna. (2, 11,12)

Vacuna antimeningocócica

Neisseria meningitidis es una bacteria diplococo Gram negativa aerobia encapsulada que causa principalmente meningitis, sepsis y neumonía como infecciones invasivas. Los serotipos más frecuentes son el A, B, C, W135, X e Y. Si bien la infección invasiva por meningococo es poco frecuente, presenta una elevada mortalidad y en los sobrevivientes un elevado riesgo de secuelas permanentes. ⁽³⁾ Dado que la mortalidad en pacientes con asplenia es aún más elevada, alcanzando un 40-70%, se recomienda la vacunación antimeningocócica en dos dosis separadas al menos por dos meses. No hay evidencia al momento actual para recomendar dosis de refuerzo. ^(2, 13)

Para optimizar la respuesta inmunológica del paciente que será sometido a esplenectomía electiva, debe recibir una dosis de la vacuna antimeningocócica a las menos dos semanas previo a la cirugía. De no ser posible, deberá esperarse al menos dos semanas posteriores a la esplenectomía de urgencia para la administración de la misma. ^(2, 15, 16, 17, 18)

Se administra por vía intramuscular en el músculo deltoides. Los efectos adversos son generalmente leves y los más frecuentes incluyen eritema, edema y dolor del sitio de inyección, fiebre, cefalea, irritabilidad, náuseas, vómitos, rash, prurito, linfadenopatía, hipotonía, parestesia y síncope. Se reportaron algunos casos de convulsiones y reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, broncoespasmo y angioedema. ^(2,19) Está contraindicada en pacientes que presentaron reacciones alérgicas severas a una dosis previa o a componentes de la vacuna. Debe tenerse precaución en los pacientes que cursan enfermedad aguda moderada a severa, con o sin fiebre y en los alérgicos al látex. El embarazo y la lactancia no deben retrasar la administración de la vacuna antimeningocócica en pacientes con asplenia. ⁽²⁾

Vacuna anti-Haemophilus influenza tipo b

Haemophilus influenza tipo b (Hib) es el serotipo más frecuente, responsable del 95% de las infecciones invasivas por este patógeno. La infección por Hib es más frecuente en la infancia, su prevalencia ha descendido desde la inclusión de la vacuna anti-Hib en el Certificado Esquema de Vacunación.

Las guías internacionales recomiendan la administración de una dosis única de la vacuna conjugada anti-Hib a los adultos no inmunizados previamente, con asplenia o que se someterán a esplenectomía electiva. Dado que el nivel de anticuerpos desciende a lo largo del tiempo, algunas guías recomiendan la administración de una dosis, independientemente de la inmunización previa en pacientes con asplenia o hipoesplenismo con el objetivo de aumentar los títulos de anticuerpos. ⁽²⁾

La vacuna debe administrarse al menos dos semanas previas a la esplenectomía electiva o por lo menos dos semanas posteriores a la cirugía cuando es de urgencia. (2, 17, 18, 20, 21)

La administración es por vía intramuscular en el deltoides. Los efectos adversos son infrecuentes y generalmente leves, incluyendo edema, eritema y dolor en el sitio de inyección, resolviéndose generalmente en 12 a 24 horas. Las reacciones sistémicas como fiebre, convulsiones, irritabilidad y cianosis son infrecuentes. Reacciones severas, como la anafilaxia, son raras. Está contraindicada en menores de 6 semanas de edad y en aquellos con reacción anafiláctica confirmada a una dosis previa o a alguno de sus componentes. La enfermedad leve sin fiebre no es una razón válida para retrasar la vacunación, así como tampoco el embarazo y la lactancia. ⁽²⁾

Vacuna contra la influenza o vacuna antigripal

Si bien no se considera que los pacientes con asplenia presenten un mayor riesgo de desarrollar infección viral severa, el virus influenza predispone secundariamente a la neumonía bacteriana y sepsis causada por *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*. ^(3, 22) Por este motivo las guías internacionales recomiendan la vacuna antigripal a virus inactivado de forma anual. ^(7,23)

Conclusiones

Los pacientes con asplenia deben ser vacunados contra *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, Hib e influenza para prevenir infecciones potencialmente mortales. El tiempo óptimo de vacunación en relación a la esplenectomía depende de la urgencia de la misma. Tabla 1

Vacuna	Indicaciones y dosis	Oportunidad	Dosis de refuerzo
Antineumocócica	Pacientes no inmunizados: PCV13 (1 dosis) seguido de PPSV23 (1 dosis) al menos 8 semanas después. Pacientes que recibieron previamente PPSV23: administrar PCV13 \geq 1 año después. Pacientes que recibieron previamente PCV13: repetir 1 dosis de PCV13 seguido de PPSV23 \geq 8 semanas después.	En caso de esplenectomía: Al menos dos semanas previo a la cirugía electiva (preferiblemente 4-6 semanas previo) 0 Dos semanas luego de la cirugía en los casos de esplenectomía de urgencia. En caso de asplenia funcional: tan pronto como sea posible.	PPSV23: 1 dosis 5 años después de PPSV23.
Antimeningocócica	2 dosis separadas al menos por 2 meses.		No recomendado.
Anti- Hib	Pacientes no inmunizados: 1 dosis. Pacientes previamente vacunados: repetir 1 dosis.		No recomendado.
Antigripal	Administrar 1 dosis		Anual

Tabla 1: Indicaciones, dosis y oportunidad de las vacunas principales, y dosis de refuerzo en pacientes con asplenia o candidatos a la esplenectomía. (2)

Adaptada del artículo: Recommended vaccinations for asplenic and hyposplenic adult patients

Bibliografía

- 1- E. Feliu Frasnado, Hipoesplenismo. En: Farreras P., Rozman C., Medicina Interna. 18ª edición. España: Elsevier. 2016. Cap 208; p 1685.
- 2- Bonanni P, Grazzini M, Niccolai G, Paolini D, Varone O, Bechini A. Recommended vaccinations for asplenic and hyposplenic adult patients. Hum Vaccin Immunother. 2017 Feb; 13(2):359-368.
- 3- Hammerquist RJ, Messerschmidt KA, Pottebaum AA, Hellwig TR. Vaccinations in asplenic adults. Am J Health Syst Pharm. 2016; 73(9):e220-8.
- 4- Centers for Disease Control and Prevention. Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine for Adults with Immunocompromising Conditions: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR. 2012; 61: 816-9.
- 5- Lee CL, Lee LH, Koizumi K. Polysaccharide vaccines for prevention of encapsulated bacterial infections: part 1. Infect Med. 2002; 19: 127-33.
- 6- Centers for Disease Control and Prevention. Principles of vaccination: epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/prinvac.html.
- 7- Kim DK, Bridges CB, Harriman KH. Advisory Committee on Immunization Practices recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older: United States, 2015. Ann Intern Med. 2015; 162: 214-25.
- 8- Mourtzoukou EG, Pappas G, Peppas G, Falagas ME. Vaccination of asplenic or hyposplenic adults. Br J Surg. 2008; 95(3):273-80; PMID: 18278784; http://dx.doi.org/10.1002/bjs.6106.
- 9- Centers for Disease Control and Prevention. Recommended Adult Immunization Schedule. United States, 2016. (http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/adult/adult-combined-schedule.pdf).
- 10- Public Health England. 2013. The Green Book. Pneumococcal Chapter 25. Disponible en: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/263318/Green-Book-Chapter-25-v5_2.pdf.
- 11- Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, eds. Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. 13th ed. Washington D.C.: Public Health Foundation, 2015. Chapter 17 pneumococcal disease. (Disponible en: http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/pneumo.html).
- 12- Gallo G, Rosanna Mel R, Rota MC (Ed.). Guida alle controindicazioni alle vaccinazioni. Roma: Istituto Superiore di Sanità, 2009. (Rapporti ISTISAN 09/13).

- 13- Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2013; 62(RR- 2):1-28.
- 14- Quian Jorge. Actualizaciones del Certificado Esquema de Vacunación: Perspectivas a futuro en vacunación en la niñez. *Arch. Pediatr. Urug.* [Internet]. 2010 Mar [citado 2017 Sep 18]; 81(1): 34-45. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12492010000100006&lng=es.
- 15- Harji DP, Jaunoo SS, Mistry P, Nesargikar PN. Immunoprophylaxis in asplenic patients. *Int J Surg*. 2009; 7(5):421-3.
- 16- Salvadori MI, Price VE. Preventing and treating infections in children with asplenia or hyposplenia. Canadian Paediatric Society. Infectious Diseases and Immunization Committee. *Paediatr Child Health*. 2014; 19(5):271-8.
- 17- Ram S, Lewis LA, Rice PA. Infections of people with complement deficiencies and patients who have undergone splenectomy. *Clin Microbiol Rev*. 2010; 23(4):740-80.
- 18- Davies JM, Lewis MP, Wimperis J, Rafi I, Ladhani S, Bolton-Maggs PH; British Committee for Standards in Haematology. Review of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen: prepared on behalf of the British Committee for Standards in Haematology by a working party of the Haemato-Oncology task force. *Br J Haematol*. 2011; 155(3):308-17.
- 19- Hamborsky J, Kroger A, Wolf S, eds. Centers for Disease Control and Prevention. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. 13th ed. Washington D.C.: Public Health Foundation, 2015. Chapter 14 meningococcal disease. (Disponible en: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/mening.html>.)
- 20- Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014; 59(1):144.
- 21- Rubin LG, Schaffner W. Care of the Asplenic Patient. *N Engl J Med*. 2014; 371:349-356. PMID: 25054718; <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMe1412744>.
- 22- Pickering L, Baker C, Kimberlin D, Long S, eds. *Haemophilus influenzae infections*. Red book: 2012 report of the Committee on Infectious Diseases. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics. 2012. Vol1:345-52.
- 23- Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P et al. 2013 IDSA clinical practice guide- lines for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014; 58:e44-100.37.

Tema 13:

Vacunación en receptores de trasplante de órgano sólido

Introducción

Dra. Priscila Specht
Residente Medicina Interna

Dra. Florencia Sacchi
Asistente Clínica Médica

Dra. Valentina Más
Asistente Clínica Médica

Los receptores de trasplante de órganos sólidos (TOS) presentan una mayor incidencia y severidad de infecciones, debido al tratamiento con inmunosupresores, comorbilidades y al estrecho contacto con el sistema de salud. Las infecciones se asocian con aumento de la mortalidad, rechazo y disfunción del injerto, por lo que se consideran un importante determinante del pronóstico tanto del paciente como del órgano trasplantado. ⁽¹⁾

Verificar el estado de inmunización previa del paciente y actualizar las vacunas necesarias, son pasos importantes en la evaluación de un paciente candidato a TOS. ^(1, 3, 5) Dado que los pacientes con enfermedades crónicas avanzadas, como la enfermedad renal en etapa terminal y la hepatopatía crónica en etapa cirrótica, tienen una respuesta inmunológica descendida, las vacunas deben administrarse lo más precozmente posible durante el desarrollo de estas enfermedades. ^(2, 4, 5, 6) Por otra parte es fundamental la inmunización con vacunas vivas atenuadas en la etapa pre-TOS, dado que están contraindicadas una vez que el paciente recibe tratamiento inmunosupresor. ^(1, 2, 3) Los primeros 6 meses pos-TOS se asocian a la peor respuesta inmunológica, dado que los pacientes generalmente están recibiendo las dosis más altas de inmunosupresores, por lo que se recomienda reiniciar con las vacunaciones después de este período. ^(4, 5)

Vacuna anti influenza

La infección por influenza en los pacientes trasplantados está asociada a mayor morbimortalidad, rechazo del injerto y propagación del virus por un tiempo más prolongado. ^(1, 5)

La vacuna es menos eficaz en los trasplantados que en los inmunocompetentes. Los factores que se asocian a peor respuesta inmunológica son los primeros seis meses pos-TOS, vacunación en la etapa de inducción de inmunosupresión y el uso de micofenolato mofetilo. ⁽⁷⁾

El receptor de TOS debe recibir la vacuna en el momento de la campaña de vacunación y a partir de un mes luego del trasplante, en aquellos casos de pacientes trasplantados que se encuentran en el período estacional. ⁽²⁾

Vacuna antineumocócica

La infección invasiva por neumococo puede causar una morbimortalidad elevada en pacientes receptores de TOS. La vacuna antineumocócica está recomendada en los candidatos y receptores de TOS. ^(1, 4) Existen actualmente dos vacunas aprobadas para uso en adultos: la vacuna antineumocócica polisacárida 23 Valente (PPSV23) y la vacuna antineumocócica 13 Valente (PCV13). ⁽⁴⁾

Se recomienda vacunar al paciente lo antes posible previo al trasplante con la vacuna PCV13, seguido de una dosis de PPSV23 a las ocho semanas y luego dosis de refuerzo a los 5 años. ⁽⁵⁾ Si no se administró antes del trasplante, debe esperarse dos a seis meses pos-TOS.

Vacuna anti hepatitis B

La infección por hepatitis B en los pacientes inmunocomprometidos puede tener un curso progresivo más rápido y severo, y las reactivaciones de infecciones latentes se observan con mayor frecuencia que en la población general. Se recomienda la vacunación previa al trasplante para prevenir la infección transmitida desde el donante y en pacientes con enfermedad renal y hepática crónica. ^(1, 4, 5)

Debe cuantificarse HBsAg, HBcAc y anti-HBs en la valoración pre trasplante para determinar susceptibilidad a la infección y vacunar a los pacientes susceptibles. ⁽⁷⁾ La eficacia de la vacuna es menor y los niveles de anticuerpos descienden más rápidamente en los pacientes en hemodiálisis y trasplantados. La dosis indicada en estos grupos de pacientes es el doble al del paciente sano. Está recomendada la dosificación de anticuerpos entre el primer y tercer mes

posterior a completar las tres dosis de vacunación. Si éstos son menores a 10 mU/ml, deben administrarse tres dosis adicionales. Es aconsejable cuantificar los anticuerpos anualmente y dar un refuerzo si descienden por debajo de estos niveles.⁽¹⁾

Vacuna anti varicela

La mayoría de los adultos receptores de TOS son seropositivos para el virus varicela zóster (VVZ), por lo que la varicela es infrecuente en los trasplantados.⁽¹⁾ Sin embargo cuando sucede, puede presentarse como una enfermedad grave.⁽²⁾ Por ser una vacuna a virus vivo atenuado, está contraindicado en pacientes inmunocomprometidos.

Debe realizarse una prueba serológica independientemente de si presentan historia de enfermedad por varicela.^(1, 2) Todos los candidatos a trasplante seronegativos deben ser vacunados previo al mismo.

Vacuna papiloma virus

Los receptores de TOS que presentan infección por el virus papiloma humano (HPV), tienen mayor riesgo de cáncer de cuello de útero, vaginal, anal y orofaríngeo.^(6, 7) Si bien existen pocos estudios de inmunogenicidad, se recomienda administrar la vacuna cuadrivalente o bivalente a mujeres de 9 a 45 años y la cuadrivalente a los hombres de 9 a 26 años. Se aconseja recibir la vacuna lo más precozmente posible en los candidatos a TOS y en los trasplantados, y continuar con el tamizaje anual con Papanicolaou (PAP/Citología cervico - vaginal).⁽⁷⁾

Convivientes y personal de salud

Se recomienda la vacunación de los convivientes y personal de salud de centros de trasplante, para disminuir el riesgo de transmisión de enfermedades infectocontagiosas al paciente inmunocomprometido. Deben recibir la vacuna anti influenza anualmente, y la vacuna anti varicela en los casos de no haber presentado previamente la enfermedad.⁽⁴⁾ En cuanto a esta vacuna, es aconsejable que no tengan contacto estrecho con el trasplantado los días posteriores de recibirla si presentan erupción cutánea debida a la vacuna, dado que existe un riesgo mínimo de contagio.^(3, 4)

Pueden recibir todas las vacunas indicadas para su grupo de edad, excepto la polio oral, ya que puede transmitirse al trasplantado por su excreción fecal⁽⁴⁾. En cuanto a la vacuna anti rotavirus, también existe riesgo de contagio por las materias fecales, por lo que se recomienda que no haya contacto estrecho luego de que el niño reciba dicha vacuna.⁽³⁾

Las vacunas indicadas para los trabajadores de salud de centros de trasplante son: la anti influenza anual, hepatitis B y varicela para los no inmunes.⁽⁷⁾

Se resumen las indicaciones de vacunas en tabla 1 para pacientes receptores de TOS.

VACUNA	PRETRASPLANTE	POSTRASPLANTE
Gripe inactivada	Anual	Anual
Gripe viva atenuada	Contraindicada	Contraindicada
PPV23 y PCV13	PCV13 (1 dosis) seguida de PPSV23 (1 dosis) separadas por 8 semanas	PCV13 (1 dosis) seguida de PPSV23 (1 dosis) separadas por 8 semanas
Hepatitis B	Indicada	Indicada
Hepatitis A	Indicada en hígado u otros factores de riesgo	Indicada si factores de riesgo
Varicela	Indicada en seronegativos	Contraindicada
Zóster	Indicada si anticuerpos positivos	Contraindicada
Td	Indicada	Indicada
Fiebre amarilla	Si viaja o vive en zona endémica, excepto en hepatopatía severa	Contraindicada
Rabia	Indicada si exposición	Indicada si exposición
VPH	Indicada en mujeres de 9 a 45 años y hombres de 9 a 26	Indicada en mujeres de 9 a 45 años y hombres de 9 a 26
Antineumocócica	Si tiene indicación	Si tiene indicación

Tabla 1: Recomendaciones vacunación pacientes con trasplante órgano sólido

Tabla 4 extraída de API 2015 ⁽⁷⁾.

PPSV23: vacuna antineumocócica polisacárida 23 Valente.

PCV13: vacuna antineumocócica conjugada 13 Valente.

VPH: vacuna papiloma virus humana.

Td: tétanos difteria.

Bibliografía

- 1- Chow J, Golan Y. Vaccination of solid-organ transplantation candidates. *Clin Infect Dis*. 2009 Nov 15; 49(10):1550-6.
- 2- Kim YJ, Kim SI. Vaccination strategies in patients with solid organ transplant: evidences and future perspectives. *Clin Exp Vaccine Res*. 2016; 5(2):125-31.
- 3- Miyairi I, Funaki T, Saitoh A. Immunization practices in solid organ transplant recipients. *Vaccine*. 2016; 34 (16): 1958-64.
- 4- Andrea Duchini, John A. Goss, Saul Karpen, and Paul J. Pockros. Vaccinations for Adult Solid-Organ Transplant Recipients: Current Recommendations and Protocols. *Clin Microbiol Rev*. 2003; 16(3): 357-364.
- 5- Sester M, Gärtner BC, Girndt M, Sester U. Vaccination of the solid organ transplant recipient. *Transplant Rev (Orlando)*. 2008; 22(4):274-84.
- 6- Avery RK. Recipient screening prior to solid-organ transplantation. *Clin Infect Dis* 2002; 35:1513-9.
- 7- Pérez Sartori G. Trasplante de órganos sólidos. En: E. Savio, A. P. Celi, G. Pérez Sartori, H. Vázquez. Vacunaciones de los adultos. Manual práctico. API 2015; (3): 193-200.

Tema 14:

Vacunas en pacientes con enfermedades crónicas prevalentes

Introducción

Dra. Cecilia Catalá
Residente Medicina Interna

Los pacientes con enfermedades crónicas prevalentes tienen mayor riesgo de contraer infecciones. Este riesgo puede atribuirse a distintos aspectos, algunos propios de la enfermedad y otros vinculados al tratamiento que reciben.

Dra. Fernanda Alonso
Asistente Clínica Médica

La inmunización a través de vacunas es un gesto terapéutico sencillo sub-utilizado en nuestra práctica médica diaria con implicancias directas en la morbimortalidad y en los costos sanitarios. A continuación comentaremos los principales lineamientos de la vacunación en estas enfermedades.

Dr. Gustavo Bruno
Asistente Clínica Médica

Enfermedad renal crónica (ERC)

Los pacientes con ERC tienen un riesgo aumentado de infecciones. Son múltiples las causas que pueden explicar esta predisposición, a saber: la alteración de la inmunidad relacionada con la uremia, el contacto estrecho con el sistema asistencial, los procedimientos de sustitución de la función renal y el tratamiento inmunosupresor en los pacientes trasplantados.^(1,2) Se ha documentado además un descenso del nivel de anticuerpos circulantes en pacientes en hemodiálisis, con implicancias en la eficacia inmunológica de algunas vacunas^(3,4)

Los estudios sobre vacunación en pacientes con ERC, proceden de pacientes con enfermedad avanzada, en diálisis o trasplantados. Las recomendaciones suelen hacerse por extrapolación al resto de los pacientes⁽⁵⁾.

-Vacuna anti-influenza: Se recomienda ofrecer la vacuna antigripal estacional a todos los pacientes con ERC en forma anual. La dosis y pauta de vacunación es la misma que la recomendada en la población general^(6,6)

-Vacuna anti-hepatitis B: Está indicada en todos los pacientes con alto riesgo de progresión de ERC y con filtrado glomerular (FG) menor 30 ml/min/1.73 m² cuya serología sea negativa para el antígeno de superficie hepatitis B (HBsAg) y anticuerpos anti superficie (antiHBs). Se sugiere que la dosis sea el doble de la indicada para la población general^(1,2). En pacientes vacunados, el título de antiHBs se deberá determinar 1 a 2 meses después de administrar la última dosis. Cuando el título de anticuerpos sea menor de 10 mUI/ml, se puede suministrar una dosis de refuerzo y comprobar la respuesta o realizar una segunda vacunación completa. En los pacientes respondedores, el nivel de anticuerpos será analizado al menos una vez al año⁽¹⁾.

-Vacuna anti-neumococcica: Se recomienda administrar el régimen combinado de vacuna antineumocócica conjugada 13 Valente (PCV13) y polisacárida 23 Valente (PPSV23) independientemente de la edad.^(1,2) Debe existir un intervalo de al menos 8 semanas entre ellas si se administra primero la PCV 13 Valente. Si se comienza con la PPSV23 se debe esperar 1 año para vacunar con PCV13.^(6,7)

En caso de optar por vacunar únicamente con la PPSV 23 se recomienda la revacunación a los 5 años de administrada la primera dosis.⁽¹⁾

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)

La insuficiencia cardíaca predispone a las infecciones respiratorias y a su vez estas son causa frecuente de descompensación de la misma, aumentando el número de ingresos hospitalarios.⁽⁸⁾

La vacunación contra influenza y neumococo disminuyeron la mortalidad global y morbilidad además de haber reducido el riesgo de hospitalizaciones en pacientes con ICC.^(8, 9, 10,11)

Recomendaciones

- Vacunación anti influenza con los serotipos estacionales en forma anual.

- Vacuna antineumocócica: en pacientes menores de 65 años se acepta el plan combinado (PPSV23 + PCV13) o la administración de la PPSV23 únicamente [7]. En aquellos con 65 años o más está indicado el plan combinado. Si la primera dosis de PPSV23 fue administrada antes de los 65 años se deberá dar otra dosis luego de los 65 años (con un mínimo de separación de 5 años) [12].

Enfermedades autoinmune sistémicas (EAIS)

Los pacientes con enfermedades autoinmunes presentan un riesgo aumentado de infecciones, tanto por la enfermedad, como por los tratamientos a los que son sometidos.^(13,14) En la práctica diaria se generan dudas a la hora de indicar la vacunación en estos pacientes, sobre todo referente a los posibles efectos adversos y la efectividad de las mismas. La mayoría de los datos en contra al uso de vacunas en EAIS derivan de reporte de casos y se basan en que estas pueden ser las responsables tanto de desencadenar la enfermedad o modificar el transcurso de la misma, no existiendo evidencia suficiente aun para avalar esta teoría⁽¹⁴⁾. El estado de vacunación debe evaluarse en la valoración clínica inicial de pacientes con EAIS.

Recomendaciones

- Las vacunas atenuadas vivas deben evitarse siempre que sea posible. [14]
- Se recomienda no vacunar a los pacientes durante el periodo de actividad de la enfermedad. [14]
- La vacuna contra la influenza ha demostrado disminuir la mortalidad y el número de ingresos hospitalarios. Se recomienda vacunar contra la influenza con cepas estacionales en forma anual. [14]
- Vacuna antineumocócica, se aconseja vacunación con la 23V. No se encuentra bien establecida la revacunación. No está definido aún el beneficio de la PCV13[14]
- Vacuna herpes zoster: debe ser considerada en pacientes con Artritis Reumatoide, Lupus eritematoso sistémico y dermatomiositis. Comparado con la población general, este grupo de pacientes tienen un riesgo aumentado de desarrollar Herpes Zoster (HZ). Por lo que la vacuna debe ser considerada. Ha demostrado reducir el riesgo de HZ y neuralgia post herpética en pacientes mayores de 60 años. Es prudente la administración de la vacuna en aquellos seropositivos para anticuerpos anti Varicela zoster de manera de prevenir la infección primaria de VZ [14].

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica representa una de las causas más frecuentes de morbilidad en el mundo. Los mecanismos de defensa locales en los pacientes con EPOC están alterados permitiendo la colonización crónica de microorganismos en la vía aérea.^(15, 16)

Con respecto a la inmunización en estos pacientes la evidencia actual muestra mayor eficacia de las vacunas anti influenza y anti neumococo en la subpoblación de pacientes EPOC con VEF1 < 40%.⁽¹⁵⁻¹⁷⁾

-Vacuna anti-neumococcica: En pacientes portadores de EPOC, la vacuna anti neumocócica (PVC23, PVC13) proporciona una protección significativa sobre la enfermedad neumococcica invasiva y complicaciones de la neumonía adquirida en la comunidad⁽¹⁵⁻¹⁹⁾

-Vacuna anti-influenza: Según las guías GOLD 2017 la vacunación antigripal reduce la gravedad de la enfermedad, la mortalidad, el riesgo de cardiopatía isquémica y la cifra total de exacerbaciones^(15,20) Se recomienda la vacuna antigripal en forma anual con la cepa estacional con vacunas que contengan virus muertos o vivos inactivados ya que son más eficaces en estos pacientes.^(20,21) La vacunación antigripal es considerada la medida de prevención primaria más eficaz para prevenir la agudización de la EPOC⁽²²⁾. Evidenciándose en diferentes estudios una disminución notable del ingreso hospitalario por exacerbación aguda de la enfermedad⁽²³⁾ Reduce la mortalidad en un 41% en los individuos de alto riesgo⁽²³⁾.

Diabetes mellitus

Los pacientes portadores de diabetes tipo 1 o 2 tienen mayor riesgo de desarrollar complicaciones graves vinculadas a enfermedades infecciosas.⁽²⁴⁾ Algunas de estas enfermedades infecciosas pueden ser prevenidas con las siguientes inmunizaciones:

-Vacuna anti-influenza: La vacunación anual de individuos de alto riesgo es la medida más efectiva para reducir el impacto de la gripe. ⁽²⁴⁾

El MSP recomienda la vacunación, priorizando aquellos pacientes con más de 5 años de evolución de diabetes mellitus insulino-requiere y con comorbilidad asociada. ⁽²¹⁾

-Vacuna anti-neumococcica: Se recomienda la PVC23 cada 5 años hasta los 65 años. Luego de los 65 años se recomienda una dosis extra única, manteniendo el período inter-dosis. [16,17] Es efectiva para evitar complicaciones graves de la enfermedad como la enfermedad invasiva y la neumonía neumocócica., con respecto a la PCV13 algunos recomiendan su administración en mayores de 65 años ⁽²¹⁻²⁵⁾.

-Vacuna herpes zoster: El herpes zóster (HZ) y su principal complicación, la neuralgia postherpética (NPH), representan un importante problema de salud. En las personas con diabetes de más de 65 años, el riesgo de sufrir HZ/NPH es 3 veces superior al de la población general ⁽²⁶⁾. No está incluida en el esquema de vacunación actual para el adulto con diabetes en el Uruguay. El mecanismo de acción de la vacuna es mediante refuerzo de la respuesta inmunitaria específica, en especial de los linfocitos T, frente al VVZ, con lo que se evita su reactivación. ^(26,27). Se recomienda la vacunación frente al HZ/NPH en personas con DM mayores de 50 años. ^(26,27)

Hepatopatías

Existen factores patogénicos que facilitan las infecciones en pacientes con hepatopatías, vinculados principalmente a la etiología, a la propia enfermedad y al tratamiento que reciben ⁽²⁸⁾.

Las vacunas recomendadas en pacientes con hepatopatías son, anti influenza, anti neumococcica y anti VHA y anti VHB. ⁽²⁸⁾

-Vacuna anti-neumocócica: Es ampliamente recomendada en pacientes con hepatopatía en etapa de cirrosis debido a la alta prevalencia de infecciones invasivas por *S. pneumoniae*. ⁽²⁸⁾ La evidencia de su eficacia protectora es incierta. La inmunogenicidad de las vacunas polivalentes se ha evaluado en diferentes ensayos y con distintos grados de enfermedad hepática (Child-Pugh A, B y C) apreciándose su buena tolerancia local y sistémica. La respuesta de tipo IgG, IgM e IgA es significativa en todos los pacientes con cirrosis hepática, siendo similar a la población general. Esta respuesta tiende a descender a los 6 meses ⁽²⁸⁾. Las revacunaciones no parecen asegurar una mejor respuesta o memoria inmunológica. La eficacia de la vacuna es discutida por los aspectos mencionados, sin embargo se recomienda su administración por sus potenciales beneficios, buena tolerancia y facilidad de administración. ⁽²⁸⁾

-Vacuna anti-influenza: La infección por el virus influenza puede descompensar a los pacientes con cirrosis. Estudios realizados muestran que en pacientes con hepatopatías por VHB/VHC, en etapas avanzadas (B y C de Child-Pugh), la vacuna permite títulos protectores al mes de inmunización. [28,29]. La recomendación es la misma que para los grupos ya analizados.

-Vacuna anti- VHA y anti-VHB: La sobreinfección por VHA o VHB en pacientes con hepatopatía Child-Pugh B-C puede conducir a una descompensación grave, con alta mortalidad. Por ello, debe considerarse la inmunización protectora en pacientes susceptibles a estos agentes. ⁽²⁹⁾ Los pacientes con hepatopatía e insuficiencia hepática tienen una capacidad de respuesta serológica reducida a la vacuna Anti VHA, solo el 50% son capaces de adquirir títulos protectores de anticuerpos siendo esta aún menor en aquellos con cirrosis descompensada. ⁽²⁸⁾. La vacuna es bien tolerada y no genera descompensaciones agudas de su enfermedad.

Estudios con vacuna anti VHB en pacientes con hepatitis crónica por VHC, sin cirrosis, han mostrado una tasa de seroconversión mayor al 80% y títulos adecuados de HBsAc, similares a casos controles. ⁽²⁸⁾

En la tabla 1 se presentan las conclusiones finales

	Neumococo	Influenza	VHB	VHA	HZ
EPOC	>65a PPVS 23 + PCV 13 <65 PPVS23 o PCV 13	*			
ICC	>65a PPVS23 + PCV 13 <65 PPVS23 o PCV 13	✓ *			
DM	>65a PPVS23 + PCV 13 <65 PPVS23 o PCV 13	✓ *			
ERC	PPVS 23 + PCV 13	✓ *	✓ **		✓
Hepatopatía	>65a PPVS 23 + PCV 13 <65 PPVS23 o PCV 13	✓ *	✓ ✓	✓	

Tabla 1: Resumen de recomendaciones

*Cepa estacional anual

**Doble de dosis, control títulos Ac

Bibliografía

- 1- Guías de Práctica Clínica en el Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Renal Crónica. Vacunación en pacientes con ERC. Uruguay. 2013.
- 2- Dinits-Pensy M, Forrest GN, Cross AS, Hise MK. The use of vaccines in adult patients with renal disease. Am J Kidney Dis 2005; 46:997.
- 3- CDC. Recommendations for preventing transmission of infections among chronic hemodialysis patients. MMWR 2001;50(No. RR-5).
- 4- Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, et al. A Comprehensive Immunization Strategy to Eliminate Transmission of Hepatitis B Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: Immunization of Adults. MMWR Recommendations and Reports. 2006; 55(RR-16):1- 33.
- 5- Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Guidelines for Vaccinating. Kidney Dialysis Patients and Patients with Chronic Kidney Disease. December 2012.
- 6- Barril G, Teruel J. Calendario de vacunas en la enfermedad renal crónica avanzada. Guías S.E.N. [Internet]. 2008 [citado Feb 2017]; 3: 95-99 Disponible en: <http://www.revistanefrologia.com>
- 7- Kobayashi M. Intervals between PCV13 and PPSV23 vaccines: Evidence supporting currently recommended intervals and proposed changes. Advisory Committee on Immunization Practices, June 25, 2015. <http://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2015-06/pneumo-02-kobayashi.pdf>
- 8- Martins W, Ribeiro M, Oliveira L, Barros L, Jorge A, Santos C, et al. Vacinação contrafluenza e pneumococo na insuficiência cardíaca: uma recomendação pouco aplicada. Arq Bras Cardiol. 2011; 96(3): 240-245.
- 9- Mohsen H, Kiran A, Khorshidi R, Rahimi K. Influenza vaccination and risk of hospitalization in patients with heart failure: a self-controlled case series study. European Heart Journal [internet]. 2017; 38: 326-333. Disponible en: doi:10.1093/eurheartj/ehw411
- 10- Acharya D, Timothy M. The paradigm of Influenza Vaccination in Heart Failure Patients. JACC: HEART FAILURE. 2016; 4 (2) 159-61.
- 11- Nichol K, James Nordin J, Mullooly J, Lask R, Fillbrandt K, Iwane M. Influenza Vaccination and Reduction in Hospitalizations for Cardiac Disease and Stroke among the Elderly. The new england journal of medicine. 2003; 348:1322-32.
- 12- Vacunaciones de los adultos. Manual Práctico. API (Asociación Panamericana de Infectología) 2013. R. Istúriz Editor. <http://www.apivacunas.org>.

- 13- Conti F, Rezai S, Valesini G. Vaccination and autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmunity Reviews*, ELSEVIER. 2008; 8 124-128
- 14- Van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, Cervera R, Doran M, Dougados M, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70:414-422.
- 15- Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Pocket Guide to COPD diagnosis, management, and prevention a Guide for Health Care Professionals 2017 EDITION
- 16- Villena R. Vacunas e infecciones respiratorias. *Vaccines and respiratory infections*. *Rev. Med. Clin. CONDES* - 2017; 28(1) 72-82.
- 17- Casas Maldonado F., Alfageme Michavila I., Barchilón Cohen V. S., Peis Redondo J. I. y Vargas Ortega D. A... Recomendación de la vacuna antineumocócica en las enfermedades respiratorias crónicas. *Semergen*. 2014; 40(6):313-325.
- 18- Walters JAE, Tang JNQ, Poole P, Wood-Baker R. Pneumococcal vaccines for preventing pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 1. Art. No.: CD001390.DOI: 10.1002/14651858.CD001390.pub4.
- 19- Jacob B. Morton, Haley J. Morrill, Kerry L. LaPlante, Aisling R. Caffrey. Risk stacking of pneumococcal vaccination indications increases mortality in unvaccinated adults with *Streptococcus pneumoniae* infections. *Vaccine* 35, Issue 13 (March 2017) 1692-1697.
- 20- Garrastazu R, García-Rivero J. L., Ruiz M, Helguera J. M., Arenal S., Bonnardeux C., Leon C., Llorca J., Santibañez M. Prevalencia de vacunación antigripal en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica e impacto en el riesgo de agudizaciones graves. *Archivos de Bronconeumología* (English Edition). Vol 52, Issue 2, February 2016, Pages 88-95.
- 21- Ministerio de Salud Pública. Departamento comunicación y salud. Montevideo. Uruguay. 2011.
- 22- Beatriz de Abajo Larriba A., Díaz Rodríguez A., González J. et al. Estimación de actividades preventivas en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Estudio ADEPOCLE*. *NutrHosp*. 2016; 33(5):1187-1193 ISSN 0212-1611.
- 23- Montserrat-Capdevila J., Godoy P, Marsal J. et al. Efectividad de la vacunación antigripal para evitar el ingreso hospitalario por agudización de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin. Elsevier*. 2014;32(2):70-75
- 24- De Diego C., Vila-Córcoles A., Ochoa-Gondar O. et. al. Vacunación antigripal y mortalidad invernal en pacientes diabéticos mayores de 65 años. *Semergen*.2010; 36(1):3-9.
- 25- González-Romo F, Picazo J.J., García Rojas A., et.al. Consenso sobre la vacunación anti-neumocócica en el adulto por riesgo de edad y patología de base. Actualización 2017. *RevEspQuimioter* 2017; 30(2): 142-168.
- 26- Redondo E., Mauridcio D., Mediaviella J., y cols. Zodiac: Consenso para la prevención del herpes zoster en personas con diabetes mellitus. *Semergen* 2016; 42 (Supl 3):1-19
- 27- Hata A., Inoue F, Hamamoto Y. Research: Treatment. Efficacy and safety of live varicela zoster vaccine in diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetic Medicine*, 2015. DOI: 10.1111/dme.13038
- 28- Fica, Alberto C. Diagnóstico, manejo y prevención de infecciones en pacientes con cirrosis hepática. *RevChillInfect* 2005; 22 (1): 63-74.
- 29- De ArtazaVarasa T., Sánchez Ruano J.J., García Vela A., GomezRodriguez R., Romero Gutierrez M., Cruz Perez G., Gome Moreno A., CarrobleJimenez J. Eficacia y seguridad de la vacunación para la hepatitis A y la hepatitis B en pacientes con hepatopatía crónica. *GastroenterolHepatol*. 2009; 32(7):483-488.

Tema 15: Vacunación para viajeros

Introducción

Dra. Romina Rey
Residente Medicina Interna

Dra. Lucia Silveira
Asistente Clínica Médica

Dra. Andrea Vaucher
Prof. Adjunta Clínica Médica

El desarrollo tecnológico y el fácil acceso a diferentes medios de transporte han favorecido a que el número de viajeros se incremente año a año. De acuerdo con la Organización Mundial de Turismo (OMT), en 2014 el número de turistas superó el billón de personas y continuará en ascenso. A países de Asia y el Pacífico viajaron 248 millones y unos 56 millones eligieron como destino el continente africano. En 2016 unos 2.216.569 residentes en Uruguay viajaron al exterior, según datos de la Encuesta de Turismo Emisivo y Dirección Nacional de Migración.⁽¹⁾

El perfil de los viajeros y la tipología de los viajes también han cambiado considerablemente. Se realizan viajes desde temprana edad hasta más allá de los 80 años, así como durante situaciones especiales de la vida como embarazo y enfermedad.⁽²⁾

El incremento de la movilidad entre poblaciones, trae algunos inconvenientes como el riesgo de contraer enfermedades infecciosas y su posterior tráfico por el mundo, sobre todo aquellos turistas que visitan destinos naturales e inhóspitos y practican actividades no convencionales.⁽³⁾

El médico clínico debe permanecer en continua actualización, para orientar al viajero sobre los riesgos de salud a los que se enfrentará, con el objetivo de brindarle las recomendaciones preventivas necesarias para minimizar la probabilidad de adquirir enfermedades.

Consideraciones generales

La probabilidad de enfermar depende de distintas variables como el destino elegido, tipo de viaje, actividades a realizar, duración del mismo y características de cada viajero, por este motivo es que las recomendaciones deben ser individualizadas a cada paciente en particular.

A pesar de que, todo turista debería contar con al menos una visita médica antes de emprender su viaje, menos del 50% de los viajeros consultan. Es recomendable que la visita ocurra al menos un mes antes de la fecha establecida para el mismo, tiempo mínimo necesario para adquirir las inmunizaciones recomendadas según el destino.

Asia y África subsahariana, seguidos por países de América Latina son las regiones donde más comúnmente los viajeros enferman.^(2,4)

A la hora de realizar consejería acerca de las vacunas, se debe considerar que existen vacunas rutinarias, requeridas y recomendadas. Las vacunas rutinarias corresponden al calendario de vacunación correspondiente a cada país, y pueden presentar variaciones año a año. Estas vacunas están especialmente recomendadas para todos los viajeros, cualquiera sea su destino, por lo que es fundamental su vigencia.

Las vacunas requeridas y recomendadas varían según el destino, la cobertura vacunal recibida y las comorbilidades (tabla 1). Se ajustará el esquema de profilaxis individualmente, destacando por su importancia las vacunas contra la hepatitis A y B e influenza.^(4, 5, 6)

Vacuna	Administración y vía	Tipo de vacuna	Protección	Contra-indicaciones	Efectos adversos	Recomendación
Influenza	Anual i/m	Inactivada		< 6 meses		>6 meses, >65 años Embarazadas Personal de salud Enf. crónicas
Fiebre tifoidea	*i/m o s/c **v/o (1.2 y 4)	Inactivada atenuada	Refuerzo c/3 años	No dar simultáneamente Con antipalúdicos	Leves, fiebre y Síntomas locales	Zonas endémicas Malas condiciones De higiene
Encefalitis Japonesa	** iym (0 y 28)	Virus Inactivada	Refuerzo si Exposición persistente	Alérgicos al Al hipersensibilidad Embarazadas Lactancia	Cefalea Mialgias	Zonas rurales de Asia, estadía prolongada

Antirrábica	**i/m (0.7 y 21 o 28)	Virus Inactivada	Refuerzo al Año de 1º Dosis, tras Mordedura de animal infectado	El riesgo de morir Supera cualquier contraindicación	Efectos locales Con eritema Pruriginoso	Zonas endémicas Actividades con animales No dar en glúteos
Meningococo	*i/m	Conjugada Polisacáridos	< 5 años Tolerancia Inmunológica	Evitar en embarazo Hipersensibilidades Componentes de k Vacuna	Reacciones Locales y sistémicas como fiebre y mal Estar general	15 días antes Se pueden Administrar dos dosis
Encefalitis Centro-europea	~ i/m (0.7 y 21, Administración ráp	Virus Inactivada	Luego de 2º dosis	<12 meses Embarazadas Lactancia Alérgicos	Reacciones Locales y sistémicas como fiebre y mal Estar general	Zonas rurales de Europa Actividades con animales aire Libre Al menos dos meses Previo al viaje
Cólera	*Oral *Parenteral	Inactivadas	Oral c/2 años i/m c/3 años	>2 año >1 año	Raros	10 días previos Evitar administrar ATB por dos semanas
Fiebre Amarilla	*s/c	Virus vivo atenuado	De por vida	< 9 meses, embarazadas Inmunodeprimidos Alérgicos al huevo	Leves: 25% Graves: < 1%	Países endémicos 10 días previos

Tabla 1: Resumen de las principales vacunas.

*dosis única **dosis múltiple

Vacunas Recomendadas

c) Fiebre tifoidea

Enfermedad bacteriana febril y aguda, causada por *Salmonella Typhi*, de transmisión fecal-oral. Se dispone de dos vacunas contra la fiebre tifoidea, preparadas a partir de antígenos de *Salmonella Typhi*. La vacuna de administración parenteral es inactivada, se administra por vía intramuscular o subcutánea en una única dosis. La vacuna vía oral es atenuada, una cápsula en ayunas los días 0, 2 y 4. Ambas requieren dosis de recuerdo cada 3 años.

Está indicada en viajeros a zonas endémicas cuando las condiciones higiénicas de aguas y alimentos no se pueden garantizar y muy especialmente en viajeros al subcontinente indio o al sudeste asiático. La toma de antibióticos o antipalúdicos al mismo tiempo que la vacuna oral puede disminuir su eficacia. Se debe recordar que la efectividad de la misma es baja, cercana al 50%, cobrando gran relevancia en esta infección las medidas generales de profilaxis. ^(2,6)

d) Encefalitis japonesa

Se trata de una infección causada por un *flavivirus*, cuyo vector es el mosquito del género *Culex*. Es una enfermedad potencialmente grave de las áreas rurales de Asia. El riesgo de adquirir la enfermedad aumenta con la duración de la estadía. La vacunación se recomienda a viajeros que permanezcan al menos 1 mes. La misma tiene una eficacia >99%. ^(6,7)

e) Rabia

Zoonosis de distribución mundial, afectando más de 150 países, cuyo agente causal es el virus de la familia *Rhabdoviridae*, transmitida por animales. Hasta en el 99% de los casos, el virus es transmitido por perros domésticos. La inmunización está indicada para aquellos viajeros que visiten áreas endémicas, como Asia y África, realicen actividades con animales y tengan un acceso limitado a centros de salud. La vacuna antirrábica está disponible en la Comisión de Zoonosis y en los dispensarios de la Comisión Honoraria de Lucha Antituberculosas. ^(6,8)

f) Meningocócica

Neisseria Meningitidis es un diplococo gramnegativo, cuyo reservorio es el hombre. A pesar de que su distribución es universal, la incidencia de brotes de la enfermedad es mayor en situaciones de pobreza, falta de higiene, hacinamiento como en África subsahariana. Debe ser administrada al menos 15 días antes del viaje, recomendada en pacientes que viajen a lugares con alta incidencia y/o padezcan enfermedades mórbidas. ^(6,9)

g) Encefalitis Centro Europea

Se trata de una enfermedad transmitida por garrapatas o tras la ingestión de lácteos no pasteurizados. La vacuna se recomienda en aquellos que se dirijan a zonas rurales y forestales de centro-norte-este de Europa, durante los meses de primavera-verano, y realicen actividades al aire libre. ^(6,10)

h) Cólera

Infección intestinal aguda bacteriana, causada por la ingestión de agua y/o alimentos contaminados por el bacilo *Vibrio Cholerae*. Desde el 2001 más del 90% de los casos de cólera se registran en África. Actualmente se dispone de dos vacunas orales. La OMS recomienda su administración solo en casos de epidemia real o inminente. La misma debe ser administrada al menos 10 días previos al viaje, y evitar la administración de antibióticos por dos semanas. ^(6,11, 12)

Vacunas requeridas

a) Fiebre Amarilla

La fiebre amarilla (FA) es una fiebre hemorrágica viral producida por un ARN virus, que pertenece al género *Flavivirus* y es transmitida por mosquitos, principalmente del género *Aedes aegypti*. ^(6,13)

La enfermedad cursa de forma variable desde pacientes asintomáticos, cuadro febril banal (85%) hasta situaciones graves que presentan ictericia asociada a hemorragias difusas, con un 20 a 50% de mortalidad en los casos severos.

La vacuna llamada 17D, es una vacuna a virus vivo atenuado, creada a partir de cepas del virus en huevos embrionados. Actualmente se fabrican dos vacunas de sub-cepas 17 D: la 17DD y la 17 D-204. ^(7,8) Está indicada tanto para evitar la diseminación internacional de la enfermedad como para proteger a los viajeros.

La vacunación es la medida preventiva más importante contra la fiebre amarilla, dado que a la fecha no existe tratamiento específico. La misma es segura, asequible y muy eficaz. Una única dosis proporciona inmunidad para toda la vida y debe ser administrada al menos diez días previos al ingreso al país donde estará expuesto.

Se recomienda para todos aquellos viajeros que no se encuentran inmunizados y visitan países endémicos como regiones de Sudamérica y África subsahariana, donde se produce el 80% de los casos notificados en la actualidad. La fiebre amarilla se ha detectado en múltiples países de nuestro continente como Brasil, Perú, Bolivia, Paraguay, Ecuador y Venezuela. En 2016, tres países sudamericanos notificaron casos de fiebre amarilla selvática: Brasil, Colombia y Perú. (14,15, 16) En la Figura 1 se pueden observar las zonas endémicas para FA.

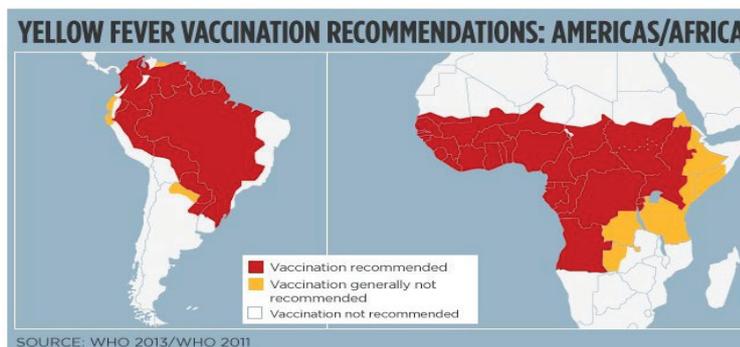


Figura 1: Zonas endémicas para la transmisión de fiebre amarilla (rojo), extraído de World Health Organization: International Travel and Health www.who.int/ith.

Se debe expedir un certificado de vacunación en el que debe constar el lote de la vacuna, el sello del centro de vacunación y firma y sello de quien administra la misma.

Está contraindicada en personas con inmunodepresión, en especial oncohematológicos, alérgicos al huevo y en mujeres embarazadas. No debe administrarse a menores de 9 meses. La vacuna no requiere refuerzo y el certificado de vacunación internacional desde julio de 2016, confiere inmunidad de por vida. En Uruguay solamente se administra en Sanidad Marítima y Fluvial, en el puerto de Montevideo. ^(16, 17)

En la tabla 2, se resume los países que exigen la vacuna contra la fiebre amarilla, algunos la solicitan, aunque sean aeropuertos de tránsito.

Países que exigen la vacunación contra la fiebre amarilla	Países que la exigen por el tránsito en países con riesgo o por el tránsito en aeropuertos de países con riesgo	Países que la exigen por un tránsito superior a 12 horas en aeropuertos de países con riesgo	Validez certificado Internacional • 10 años o vitalicio(V)
Angola	Botsuana	Arabia Saudita	Arabia Saudita (V)
Benin	Bután	Argelia	Argelia (V)
Burundi	Burkina Faso	Australia	Angola (V)
Camerún	China	Bahamas	Australia (10)
Congo	Djibouti	Bahrain	Bahamas (V)
Costa de Marfil	Filipinas	Barbados	Bahrain (V)
Côte D'Ivoire	Guyana	Bolivia	Botsuana (10)
Gabón	Jamaica	Brunéi Darussalam	Brunéi Darussalam (V)
Ghana	India (*)	Cabo Verde	Burkina Faso (10)
Guayana Francesa	Irán	Camboya	Camerún (V)
Guinea-Bissau	Libia	Costa Rica	
Liberia	Mozambique	Dominica	Congo (V)
Malí	Omán	Egipto	Costa Rica (V)
Niger	Santo Tomé y Príncipe	El Salvador	Djibouti (10)
República Centroafricana	Senegal	Eritrea	Ecuador(V)
República Democrática del Congo	Timor Oriental	Etiopía	Egipto (V)
Ruanda	Trinidad y Tobago	Fiji	El Salvador (V)
Sierra Leona	Tristán de Acuña	Granada	Eritrea (10)
Togo	Zambia	Guadalupe	Etiopía (10)
		Guatemala	Ghana (V)
		Honduras	Granada (10)
		Iraq	Guatemala (V)
		Jordania (*)	Guyana (V)
		Kirguistán	Honduras (V)
		Lesoto	Irán (V)
		Madagascar	Iraq(10)
		Malasia	Jamaica (V)
		Malawi	Jordania (V)
		Maldivas	Libia (V)
		Malta	Madagascar(V)
		Martinica	Malasia (10)
		Mauricio	Maldivas (V)
		Mayotte	Malta (V)
		Myanmar	Mauricio (10)
		Nepal	Mozambique (10)
		Nueva Caledonia	Myanmar (V)
		Pakistán	Nepal (10)
		Paraguay	Omán (V)
		Polinesia Francesa	Pakistán (10)
		Reunión	Paraguay (V)
		Samoa	San Cristóbal y Nieves (V)
		San Bartolomé	Santo Tomé y Príncipe (V)
		San Cristóbal y Nieves	Arabia Saudita (V)
		San Martín	Seychelles (10)
			Somalia (10)
		Seychelles	Sudáfrica (v)
		Singapur	Sri Lanka (v)
		Somalia	Sudán (v)
		Sri Lanka	Surinam (v)
		Sudáfrica (*)	Tailandia (10)
		Sudán	Trinidad y Tobago (10)
		Surinam	Tristán de Acuña (10)
		Tailandia	Tanzania (V)
		Tanzania	Zambia (V)
		Wallis y Futuna	Zimbabwe (V)
		Zambia	
		Zimbabwe	

Tabla 2: Lista de países que exigen la vacuna contra la Fiebre Amarilla.

Tomado de Departamento vigilancia en fronteras 10/03/2016-División General de la Salud-División Epidemiología-Departamento de vigilancia en frontera. MSP.⁽¹⁷⁾

b) Prevención de Malaria

Los viajeros internacionales procedentes de zonas no endémicas y que visitan países endémicos de malaria tienen riesgo de adquirir la enfermedad. El mismo depende de la zona geográfica visitada, pero también en función de la estación del año, más alto al final de la

estación lluviosa. En la mayoría de los destinos turísticos del sudeste Asiático, Latinoamérica y el Caribe, no existe riesgo. (Figura 2). Para evitar adquirir paludismo, el viajero debe seguir estos principios básicos; ser consciente del riesgo, conocer los síntomas principales, evitar las picaduras de mosquitos, realizar quimioprofilaxis adecuada y acudir al médico si desarrolla fiebre desde una semana después de entrar en zona de riesgo a 3 semanas luego de salir de áreas de riesgo. ^(2,4, 17, 18)

Se detalla a continuación las áreas de riesgo según la OMS.

- Tipo A: riesgo limitado de malaria, se requiere protección únicamente de la picadura de mosquito.
- Tipo B: riesgo de malaria por *plasmodium vivax* únicamente, se recomienda sumar quimioprofilaxis con cloroquina.
- Tipo C y D: riesgo de malaria por *plasmodium falciparum resistente* (C) o multirresistente (D) a cloroquina y sulfadiacina-pirimetamina. Se requiere profilaxis con atovacuona más proguanil, doxiciclina o mefloquina. ^(17,18,19)

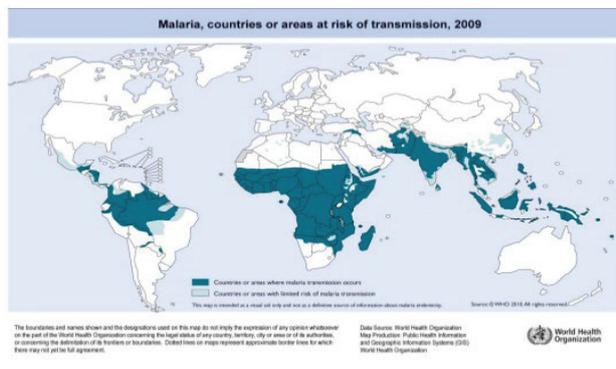


Figura 2: Zonas endémicas para la transmisión de paludismo (azul) <http://www.who.int/malaria/travellers/es/>

Además de conocer las indicaciones de las vacunas, es de suma importancia tener presente:

¿Pueden indicarse varias vacunas en forma simultánea?

La administración simultánea de vacunas, es un tópico recurrente en consulta. Con alguna excepción, casi todas las vacunas de uso frecuente pueden ser administradas de forma simultánea, con la misma seguridad y efectividad, siempre que sea en sitios separados del cuerpo. No se ha demostrado un impacto inmunológico ni un aumento en los efectos adversos, al administrar varias vacunas al mismo tiempo, respecto al hacerlo por separado. Aunque no se sabe con certeza la respuesta inmunitaria a virus vivos, podría verse afectada si se administra con otra de iguales características. Es recomendable que estas se administren separadas al menos por 1 mes, en caso contrario puede realizarse un refuerzo al mes. ^(4,6)

¿En cuánto tiempo son eficaces las vacunas?

Está demostrado que el tiempo óptimo entre la administración de una vacuna y una respuesta inmunitaria completa, es de un mes. En el caso de la fiebre amarilla no se considera válida si han transcurrido menos de 10 días desde su administración.

¿Cuándo postergar una inmunización?

Si cursa una enfermedad aguda, la decisión de retrasar la administración de una vacuna depende sobre todo de la severidad de los síntomas y la etiología. De tratarse de síntomas leves, no son contraindicación para recibir la vacuna. ^(3, 4, 6).

Estar recibiendo tratamiento con antivirales puede interferir en la seroconversión de la vacuna contra virus varicela zóster e influenza, por lo que no se recomienda su administración en ese caso.

Es importante destacar que los intervalos entre dosis de la misma vacuna deben ser respetados, no es conveniente acortar los plazos entre ellas. La demora en la administración de una dosis y/o un refuerzo no afecta la seroconversión, siempre y cuando el esquema sea completado. Por esta razón no es necesario administrar dosis extras, excepto en la vacuna oral contra la fiebre tifoidea.

Situaciones especiales

Embarazo

Se requiere la valoración del ginecólogo tratante, previo al viaje. Compruebe la inmunidad a enfermedades infecciosas, por ejemplo, hepatitis A y B, rubéola, varicela, sarampión, tos convulsa. Actualizar las vacunas de rutina: tétanos-difteria-pertussis, influenza (inactivada) y hepatitis A y B.

Considerar el riesgo del destino, enfermedades infecciosas (Malaria), zonas con brote de enfermedad que requiere una vacuna de virus vivo, brote de una enfermedad para la cual no hay vacuna disponible, pero que tiene un alto riesgo de enfermedad materna-fetal o muerte (*Zika*).

La cloroquina y la mefloquina son las drogas de elección para las mujeres embarazadas en los destinos con paludismo sensible a la cloroquina y resistente a la cloroquina, respectivamente. Doxiciclina está contraindicada debido a efectos teratogénicos en el feto después del cuarto mes de embarazo. Primaquine está contraindicado en el embarazo, porque no existe un método para evaluar la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en el feto. La atovaquona-proguanil no se recomienda debido a la falta de datos de seguridad disponibles.^(20, 21,22)

Recomendaciones en el embarazo:

- Inmunizaciones que reflejen el riesgo real de enfermedad y el beneficio probable.
- Quimioprofilaxis de la malaria, si se indica, ajustado al riesgo y a la edad gestacional.
- Medidas preventivas para disminuir los riesgos potenciales.

Personal Militar:

El personal militar desplegado en Misiones de Paz, recibe inmunización de acuerdo a la zona donde se realizará la misión, dado que el esquema de vacunación uruguayo es de los más completos a nivel mundial. Se completa la vacunación con las requeridas, las recomendadas y quimioprofilaxis para infecciones según el riesgo.^(16,23)

Inmunodepresión:

No deben recibir vacunas a agentes vivos, por el riesgo a enfermar. No se recomienda la administración de BCG, fiebre tifoidea, cólera en su formulación oral, ni influenza. De tratarse de una inmunodepresión transitoria, se espera hasta alcanzar niveles de inmunidad aceptables.⁽⁶⁾

Debido a la alta prevalencia e incidencia de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), se realizarán algunas consideraciones. A pesar de que la infección por el VIH puede disminuir la eficacia de las vacunas, éstas son consideradas una estrategia útil en esta población de pacientes, que presentan mayor predisposición a padecer enfermedades infecciosas y de mayor severidad. Las vacunas inactivadas no presentan alteraciones en su perfil de seguridad, sin embargo, las vacunas a virus vivos atenuados, se encuentran contraindicadas en este grupo de pacientes por potencial riesgo de enfermar. En el caso de fiebre amarilla la misma puede ser administrada si el nivel de CD 4 >200 cél/mm³.⁽⁶⁾

Conclusiones

Es de suma importancia realizar una consulta médica previo a la realización de un viaje. La misma debería evaluar correctamente los riesgos a los que se expone el viajero teniendo en cuenta la condición médica del paciente, el itinerario detallado del mismo y las actividades a realizar y así poder realizar una correcta consejería, para minimizar el riesgo de enfermar.

La consulta pre-viaje debe proveer al paciente de consejos acerca inmunizaciones requeridas y recomendadas, medidas para prevenir diarrea del viajero y malaria.

La única vacuna requerida a nivel mundial es la de la fiebre amarilla, la misma debe ser administrada al menos 10 días previos al viaje. Recuerde que debe entregar Carne de vacunas internacional.

Bibliografía

- 1- Anuario 2016. Uruguay Natural. Ministerio de Turismo. ROU. Dic. 2016.Pag.22.
- 2- Freedman DO, Chen L H, Kozarsky P E. Medical considerations before international travel. N Engl J Med. 2016; (375):247-260.
- 3- Hill DR, Ericsson CD, Pearson RD, et al. The practice of travel medicine: guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2006; 43:1499.
- 4- Advising Travelers with Specific Needs: Immunocompromised Travelers Centers for Disease Control and Prevention. Health Information for International Travel 2016. The Yellow Book. Chapter 8. <http://www.nc.cdc.gov/travel/yellowbook/2016/advising-travelers-with-specific-needs/immunocompromised-travelers> (Acceso en Marzo 2017)
- 5- Programa Nacional de Vacunación. MSP. www.msp.gub.uy/publicación/programa-nacional-de-vacunaciones (Acceso en Marzo 2017)
- 6- Vacunaciones de los adultos. Manual Práctico. Asociación Panamericana de Infectología. 2015.
- 7- Fischer M, Lindsey N, Staples JE, et al. Japanese encephalitis vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2010; 59:1.
- 8- Manning SE, Rupprecht CE, Fishbein D, et al. Human rabies prevention--United States, 2008: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR Recomm Rep. 2008; 57:1.
- 9- World Health Organization: International Travel and Health www.who.int/ith (Acceso, marzo 2017).
- 10- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Tick-borne encephalitis among U.S. travelers to Europe and Asia - 2000-2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep.2010; 59:335.
- 11- www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm506305.htm?source=govdelivery&utm_medium=email&utm_source=govdelivery (Acceso Abril, 2017).
- 12- Freedman DO. Re-born in the USA: Another cholera vaccine for travelers. Travel Med Infect Dis 2016; 14:295.
- 13- López R, Muñoz C, Fernández J. Vacunaciones en viajeros internacionales. Vacunas. 2014;15 (Supl 1):244-265.
- 14- Monath T, Vasconcelos P. Yellow fever. J Clin Virol. 2015 Mar; 64:160-73. doi: 10.1016/j.jcv.2014.08.030. Epub.2014 Oct: 24. <http://www.journalofclinicalvirology.com/article/S1386-6532%2814%2900369-2/fulltext>.
- 15- Weekly Epidemiological Record. 2015 Jun 26; 90(26):323-34. Yellow fever in Africa and the Americas, 2014. <http://www.who.int/wer/2015/wer9026.pdf?ua=1>
- 16- Organización Mundial de la Salud. (2006). Reglamento Sanitario Internacional. 2005. World Health Organization.
- 17- <http://www.msp.gub.uy/vacunas/paises.html> (Acceso en Marzo 2017)
- 18- <http://www.who.int/malaria/travellers/es/>
- 19- Behrens, R. H., Bisoffi, Z., Björkman, A., Gascon, J., Hatz, C., Jelinek, T., & Voltersvik, P. Malaria prophylaxis policy for travellers from Europe to the Indian Sub-Continent. Malaria Journal. 2006; 5(1): 7.
- 20- Cullen, K. A. Malaria surveillance in United States, 2013. MMWR. Surveillance Summaries. 2016; 65 (2):1-22.
- 21- Rasmussen SA, Watson AK, Kennedy ED, Broder KR, Jamieson DJ. Vaccines and pregnancy: past, present, and future. Semin Fetal Neonatal Med. 2014; 19 (3):161-9.
- 22- Roggelin L, Cramer JP. Malaria prevention in the pregnant traveller: a review. Travel Med Infect Dis. 2014; 12 (3):229-36.
- 23- Magill A. Special Considerations for US Military Deployments. In: The Yellow Book.Chapter8.<http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2016/advising-travelers-with-specific-needs/immunocompromised-travelers> (Acceso en Marzo 2017)

Tema 16:

Vacunas de interés en la actualidad

A) Vacuna virus varicela zóster

Enfermedad

Dr. Fernando Tabares
Residente Medicina Interna

La varicela y el herpes zoster son dos enfermedades de la especie humana producidas por el mismo virus, el virus de la varicela-zoster (VVZ).⁽¹⁻³⁾ El VVZ es un patógeno muy contagioso, miembro de la familia Herpes-viridae.^(1, 4)

Dra. Valentina Más
Asistente Clínica Médica

En estados unidos en la era pre-vacunación más del 95% de la población tenía evidencia de infección previa por varicela.⁽⁴⁾

Dr. Gustavo Bruno
Asistente Clínica Médica

En la tabla 1 se muestra la forma de presentación.

Epidemiología e impacto de la vacunación

En los países donde no hay vacunación universal de los niños, la varicela es una enfermedad endemo-epidémica muy prevalente.⁽¹⁾

En los países donde se implementó la vacunación se observó un gran impacto en cuanto a disminución de incidencia, morbilidad y mortalidad. En las distintas publicaciones se describe un descenso de hasta un 90% de los casos, y de un 92% en la mortalidad para niños entre 1-4 años.⁽³⁾

Las tasas más elevadas de hospitalizaciones y de muertes se registran en los adultos y en los lactantes, en algunas series publicadas en países como España el 41% de los ingresos hospitalarios por varicela se dan en pacientes adolescentes y adultos.⁽²⁾

Los niños que presentan varicela luego de vacunados presentan cuadros muy leves, difíciles de diagnosticar, pero igualmente contagiosos para sus pares y adultos. Es por esto que muchos países están incorporando una segunda dosis al esquema vacunal de los niños y que se justifica la vacunación de los adultos en países con vacunación universal de los niños.⁽¹⁾

	Varicela	Herpes Zóster
Infección por VVZ:	Primaria	Secundaria: reactivación del virus, que ha permanecido latente a nivel ganglionar
Edad presentación:	Infancia. Puede afectar adultos jóvenes y ancianos (pudiendo presentar mayor gravedad)	Adultos, sobre todo en ancianos, y pacientes con depresión de la inmunidad celular.
Clínica:	Exantema vesicular generalizado, vesículas en diferentes estadios, fiebre y malestar general	Erupción vesicular unilateral dolorosa, localizada a nivel de un dermatoma
Forma transmisión:	Respiratoria o por contacto con líquido de las vesículas cutáneas. Puede adquirirse de un individuo que sufra herpes zóster.	Durante la primo-infección
Complicaciones:	Neurológicas: ataxia cerebelosa aguda, encefalitis. Neumonitis: con mayor frecuencia en adultos, en inmunodeprimidos y en embarazadas. Hepatitis por VVZ es una complicación frecuente. Infecciones secundarias (S. aureus y Streptococcus) Embriopatía varicelosa: malformaciones y muerte fetal Herpes Zóster: neuralgia pos-herpética	

Tabla 1: Forma de presentación, transmisión y características clínicas de la Varicela y herpes zóster. ^(1,2)

Vacunas

Vacuna anti-varicela

Es una vacuna virus vivos atenuados. Todas las vacunas usan la cepa Oka del VVZ, que fue aislada de un niño sano japonés con varicela y atenuada por el paso secuencial en cultivos celulares.^(1, 2) La preparación para adultos es monovalente, se administra por vía subcutánea.

En los niños inmunodeprimidos y en adultos la inmunogenicidad es menor, y por lo general, se requieren 2 dosis administradas con un intervalo de 1-2 meses para alcanzar porcentajes de seropositividad similares a los de los niños sanos.^(1, 2)

La efectividad ha oscilado entre el 83 y el 95% en la prevención de todas las formas de la enfermedad y más del 95% en la prevención de las formas moderadas o graves de la varicela.^(2, 3)

Efectos adversos

Los eventos adversos más comunes son dolor, eritema y edema en el sitio de administración (15 a 25%); fiebre (14%) y exantema leve (4%) son menos frecuentes. El exantema puede aparecer de una a tres semanas después de la vacunación, en el sitio de la administración o en otros sitios. El número de vesículas después de la vacunación es en general menor a diez. Cuando es mayor que 30, debe sospecharse de una infección por virus salvaje, sobre todo cuando aparecen dentro de las dos primeras semanas de la vacunación.

Otros eventos adversos incluyendo las reacciones anafilácticas son muy poco comunes; con frecuencia, están asociadas con la gelatina utilizada como estabilizador. La transmisión del virus vacunal a los contactos no inmunes es excepcional.⁽¹⁾

Indicaciones

Vacunación pre-exposición ^(1, 5)

- Adultos que no demuestren evidencia de inmunidad por historia o serología deberían recibir dos dosis de 0,5 ml de vacuna por vía subcutánea, con un intervalo de 4-8 semanas.
- Personal del área de la salud.
- Contactos familiares de personas inmunocomprometidas.
- Personas que viven o trabajan en ambientes en los que la transmisión del VVZ es probable (ej. maestros, empleados de guarderías), residentes y personal de instituciones (ej. residenciales).
- Mujeres no embarazadas en edad fértil.
- Adolescentes y adultos que viven en hogares donde hay niños.
- Personas con VIH y población linfocitaria mayor a 200 CD4/ mm³.
- Candidatos a trasplante de órgano sólido hasta cuatro semanas antes del trasplante.
- Pacientes con enfermedad autoinmune estables candidatos a recibir biológicos.
- Viajeros internacionales.

Vacunación pos exposición

Las personas no inmunes expuestas a la varicela en los últimos cinco días pueden beneficiarse de la vacunación. En brotes en grupos cerrados se recomienda la segunda dosis en los que previamente recibieron una.

Los pacientes susceptibles (sin evidencia de vacunación, diagnóstico médico, historia de varicela) y expuestos que tienen contraindicación de recibir la vacuna (embarazadas e inmunocomprometidos) deben recibir antes de diez días inmunoglobulina anti varicela zóster.⁽¹⁾

Contraindicaciones

- Sujetos con hipersensibilidad sistémica a la neomicina.
- Embarazo (no se aconseja aplicarla en los tres meses previos a la concepción).

- Sujetos que han recibido una transfusión sanguínea o inmunoglobulinas, la vacunación debe posponerse por lo menos tres meses, debido a la posibilidad de falla de la vacuna por presencia de anticuerpos contra la varicela adquiridos en forma pasiva.
- Estados de inmunodeficiencia primaria o adquirida que tengan un recuento total de linfocitos menor que 1.200 por mm³. Leucemia, linfoma, discrasias sanguíneas, SIDA (menor a 200 CD4) o en pacientes recibiendo terapia inmunosupresora, incluyendo corticosteroides a altas dosis.⁽¹⁾

Vacuna anti-herpes Zoster

Vacuna a virus vivos atenuados, cepa Oka/Merck. No se encuentra disponible en todos los países. Se ha visto una disminución de un 50% en la incidencia de herpes zóster en adultos mayores de 60 años y de un 67% en la aparición de neuralgia pos-herpética. Se ha visto mayor efectividad en pacientes entre 60-69 años que en mayores de 70 años.^(4, 5) Se administra por vía sub-cutánea.

Indicación

- Pacientes > 60 años inmunocompetentes (algunos países recomiendan mayores de 50 años) ^(1, 4, 5)

Efectos adversos

- Rash cutáneo, eritema, dolor y prurito sitio de inyección.

Contraindicación

- Mujeres embarazadas
- Pacientes con tuberculosis activa no tratada
- Inmunodeficiencia primaria y adquirida, tratamiento con fármacos inmunosupresores ^(4, 5)

B) Vacuna Papiloma Virus humano

Enfermedad

La infección por Virus papiloma humano (HPV), es la principal causante de cáncer de cuello uterino y se relaciona con otras neoplasias como anal, vulvar, vaginal, pene y neoplasias de la cavidad oro-faríngea.⁽⁶⁾

Existen dos grupos de VPH genital:

- Virus no oncogénicos (HPV 6 y 11 los más frecuentes) se asocian a papilomas benignos.
- HPV oncogénicos, causa principal del cáncer cervical y de sus precursores. HPV 16 y 18 son los más vinculados al cáncer cervical, otros tipos de alto riesgo en frecuencia son 45, 31, 33, 52 y 58.^(7, 8)

Epidemiología

Estudios basados en detección de ADN han demostrado que más de un 50% de las mujeres sexualmente activas han estado infectadas por HPV en algún momento de su vida.⁽⁶⁾ Entre hombres, la tasa de infección se mantiene constante a lo largo de su vida sexual activa y puede alcanzar cifras del 70%.⁽¹⁾

La prevalencia de HPV con capacidad oncogénica en la población supera al 15%, y de las lesiones precursoras de alto grado hasta un 50% pueden evolucionar a una lesión maligna.⁽⁷⁾ En nuestro país el cáncer de cérvix es el tercero en frecuencia en mujeres, y en el periodo comprendido entre 2009-2013 fallecieron 664 pacientes por esta neoplasia.⁽⁹⁾

Clínica

El 90% de las infecciones por HPV son asintomáticas, subclínicas o no reconocidas y el virus es eliminado del organismo sin producir enfermedad.⁽¹⁾

Los HPV determinan lesiones intraepiteliales de bajo (LSIL) y alto grado de malignidad (HSIL), mientras que las LSIL pueden resolverse de forma espontánea e un alto porcentaje, las HSIL

pueden evolucionar a lesiones maligna. En un estudio de grandes dimensiones realizado en Costa Rica, las infecciones por HPV de tipo 16 y 18 progresaron a lesiones de HSIL en un 17,2% y en un 13,6% respectivamente.⁽¹⁰⁾

Vacunas

Se han desarrollado tres tipos de vacunas para la prevención primaria de la infección por VPH:

- Vacuna cuadrivalente: contra los tipos 6, 11, 16, 18
- Vacuna bivalente: contra los tipos 16 y 18.
- Vacuna nonavalente: contra los tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58

Las 3 vacunas son compuestas principalmente por partículas similares al virus (VLP), las cuales se auto ensamblan a partir de copias de L1 (la proteína estructural principal del virus), dando lugar a una estructura similar a la cápside del virus y que es capaz de inducir la producción de anticuerpos protectores frente al virus auténtico. Las VLP son partículas no infecciosas y no oncogénicas, puesto que carecen de ADN viral.⁽¹¹⁾

Efectividad

En la tabla 2 se observa la efectividad de las vacunas bivalente y tetravalente para prevenir diferentes lesiones vinculadas al HPV. Tabla 9.^(1, 6, 11)

Recientemente se han publicado los resultados de un estudio de fase IIB y III de eficacia, seguridad e inmunogenicidad, en el que se comparaban las vacunas nano Valente y tetravalente en 14.215 mujeres de 16 a 26 años. La vacuna nana Valente demostró una alta eficacia de los 96% frente a infección y lesiones relacionadas con los VPH 31, 33, 45, 52 y 58, no incluidos en el resto de vacunas VPH. Además, demostró que la respuesta frente a VPH 6, 11, 16 y 18 era equivalente a la vacuna tetravalente.^(6, 11, 12)

Población	Lesión	Tetravalente	Bivalente
Mujer 16-25 años	HSIL (CIN 2-3), adenocarcinoma in Situ	98,6%	92,6%
	VIN, VAIN	100%	
	Verrugas genitales	100%	-
Mujer de 26-45 años	Infecciones persistentes (6 meses), enfermedad cervical o genitales externos	88,7%	81,1%
Hombres	Verrugas genitales	89,4%	-
	Neoplasias intraepiteliales anales	78%	-

Tabla 2: Eficacia de las vacunas tetravalente y bivalentes según población y tipo de lesión.

* VIN: Neoplasia intraepitelial vulvar

* VAIN: neoplasia intraepitelial vaginal

Protección cruzada

Tanto la vacuna bivalente como tetravalente mostraron protección cruzada contra algunos genotipos no vacunales. La protección cruzada es de especial importancia, puesto que los tipos de VPH no incluidos en estas vacunas se asocian aproximadamente con el 30% de los cánceres cervicales a nivel mundial.^(1, 11)

- Bivalente: eficacia cruzada contra HPV 31, 33, 45, 52
- Tetravalente: eficacia cruzada contra HPV 31

El seguimiento a más largo plazo refleja que la eficacia frente a infección persistente por VPH 31 y 45 de la vacuna bivalente parece disminuir con el tiempo, llegando a hacerse no significativa para HPV 31.⁽¹¹⁾

Efectos adversos

- Vinculados sitio inyección: edema, eritema, dolor.
- EA sistémicos: cefalea, fiebre, mialgias, artralgias.
- Gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal.

Los efectos adversos son leves y poco frecuentes, por el momento no se han descrito EA graves vinculados a la administración de vacunas contra HPV.^(1, 11, 12)

Indicaciones y forma de administración

La asociación Panamericana de Infectología recomienda:

- Administrar la vacuna bivalente o tetravalente a mujeres entre los 9 y 26 años (especialmente a partir de los 11 años) y considerarla en mujeres entre 27 y 45 años.
- Administrar la vacuna tetravalente a varones entre 9 y 26 años de edad (especialmente a partir de los 11 años).

La mayoría de los expertos recomiendan su aplicación rutinaria entre los 11 y 12 años de edad y en los que no la recibieron entre los 13 y 26 años, prioritariamente niñas entre 9 y 13 años, previo al inicio de sus relaciones sexuales.⁽¹⁾

Las vacunas se administran por vía intra-muscular a nivel del deltoides, los regímenes de vacunación son:

- Vacuna tetravalente: 0, 2 y 6 meses.
- Vacuna bivalente: 0, 1 y 6 meses.

Cuando la serie de estas vacunas se interrumpe por cualquier longitud de tiempo, puede ser continuada sin necesidad de recomenzar la serie de vacunación.^(1, 11)

Esquemas alternativos

Uno de los principales problemas de la vacunación es el número de dosis requeridas. La disminución del número de dosis disminuiría los costos y un aumentaría la cobertura vacunal.

Diversos estudios evalúan pautas de vacunación alternativas, revelan que se puede alcanzar una alta eficacia con pautas de 2 dosis. Se recomienda un esquema de dos dosis con un intervalo mínimo de seis meses entre dosis para las mujeres menores de 15 años de edad. Esto aplica también para las mujeres con 15 años de edad o más al momento de recibir la segunda dosis. Si por cualquier razón el intervalo entre la primera y la segunda dosis es inferior a cinco meses cumplidos, se debe administrar una tercera dosis seis meses o más después de la primera.^(1, 11)

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad conocida a los principios activos o luego de haber recibido una dosis de la vacuna.
- En caso de enfermedad febril se debe posponer su aplicación hasta la resolución del cuadro.
- No hay datos suficientes que avalen su uso en embarazadas, puede administrarse durante la lactancia materna.⁽¹⁾

Situaciones especiales

Las personas inmunodeprimidas, entre las que se incluyen los infectados por el VIH, tienen un riesgo mayor de presentar infección persistente por VPH, lesiones benignas y cánceres asociados. Las vacunas contra HPV no son vacunas a virus vivo y pueden administrarse a las personas que estén inmunocomprometidas. La respuesta inmune y la eficacia a largo plazo de ambas vacunas podrían ser menores que en las personas inmunocompetentes. Se recomienda la vacunación sistemática con la vacuna bivalente (mujeres) o cuadrivalente (hombres y mujeres) hasta los 26 años para aquellos que no hayan sido vacunados previamente o que no hayan completado la serie de tres dosis.^(1, 11)

C) Vacuna Antigripal

Enfermedad

La gripe o influenza es una enfermedad respiratoria causada por los virus de la familia *Orthomyxoviridae* y se clasifican en 3 tipos Influenza A, B y C. A y B son los causantes de las epidemias anuales.^(1-13, 14)

El virus tiene múltiples glicoproteínas de superficie, la hemaglutinina (HA) y la neuraminidasa (NA), son de gran importancia en la penetración viral al epitelio respiratorio y por su capacidad antigénica. En aves hay hemaglutininas desde HA 1 a 16 y neuraminidasas desde NA 1 a 9. Los subtipos “humanos” son A H1N1, A H2N2 y A H3N2, los cuales se han adaptado al hombre en lo que se conoce como “barrera de especie”.⁽¹³⁾

El virus presenta la capacidad de cambiar sus características antigénicas, por acumulación de mutaciones puntuales, pudiendo presentar variaciones antigénicas menores (*drift*) o mayores (*shift*), las cuales explican las epidemias y pandemias y la necesidad de formular la composición de la vacuna anualmente.^(1-13, 14)

Estas variaciones se observan de forma continua: cada 1-2 años apareciendo nuevas variantes antigénicas significativas lo que explica el motivo de la reformulación de la vacuna y su administración anual.^(13, 15)

Las variaciones mayores que presentan los virus de tipo A son poco frecuentes (cada 20 o 30 años), y son las causantes de grandes pandemias, como en el año 2009 con la H1N1. La infección por un determinado subtipo o variedad confiere escasa o nula

Protección frente a otros subtipos o variedades del virus.⁽¹⁵⁾

Clínica

- Periodo incubación: 1-4 días
- Duración cuadro clínico: 5 a 7 días habitualmente, pudiendo durar hasta 14 días
- Fiebre, artralgias, mialgias, escalofríos, cefalea, odinofagia, tos seca y malestar general.
- En los adultos mayores se puede presentar sin fiebre asociada con manifestaciones neurológicas como confusión, letargia y fatiga.^(1, 13, 14)

Complicaciones

Son poco frecuentes.

- Respiratorias: Neumonitis viral o neumonía por sobreinfección bacteriana, sobre todo en pacientes con patología pulmonar previa (asma, EPOC, Fibrosis quística)
- Neurológicas: Síndrome de Reye en asociación con pacientes que consumieron Acido-acetil salicílico sobre todo en niños. Encefalitis pos influenza. Síndrome de Guillain-Barré.
- Otras: Miositis, miocarditis virales, descompensación de patologías de base.^(13, 14)

Epidemiología

Predomina en los meses fríos del año, pudiendo presentar un carácter epidémico. Habitualmente predomina un tipo de virus, aunque pueden cohabitar más de uno.^(1, 13)

Vacunas

Las vacunas de gripe se clasifican de manera general en 2 grandes grupos: vacunas de virus inactivados y de virus vivos atenuados.⁽¹⁶⁾

Todas estas vacunas se desarrollan en embriones de pollo y pueden o no contener adyuvantes para aumentar su inmunogenicidad.⁽¹⁾

Vacunas de virus inactivados:

Se formulan a partir de virus fragmentados.

Se dispone de inmunizaciones trivalentes y cuatrivalentes.^(1, 16)

Los componentes de las nuevas vacunas recomendados por la Organización Mundial de la salud para la temporada 2017 para el hemisferio Sur son: ⁽¹⁷⁾

- Vacunas trivalentes: Cepa A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09-like virus
Cepa A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)-like virus
Cepa B/Brisbane/60/2008-like virus.

- Vacunas tetravalentes: incluirán una cepa similar and a B/Phuket/3073/2013-like virus.

Las vacunas contienen las cepas de virus recomendadas anualmente por la OMS con los tipos que circularon recientemente en el hemisferio norte y en el hemisferio sur.⁽¹⁾

Existe forma de presentación intradérmica e intramuscular/subcutánea.

Vacunas a virus vivos atenuados

Existe una vacuna viva atenuada tetravalente que se aplica por aerosol nasal. Esta se indica en adultos de hasta 49 años en ausencia de embarazo o factores de riesgo.⁽¹⁶⁾

Efectividad

La eficacia protectora de la vacuna depende de varios factores como: variabilidad personal, comorbilidades, tipo de vacuna administrada, cepas contenidas en la vacuna y las circulantes.^(1, 16)

En los estudios realizados en estados unidos la protección de la vacuna oscila entre un 70-90%.⁽¹⁵⁾

En adultos mayores de 65 años una serie de ensayos clínicos que evalúan la eficacia encontraron protección de un 58% para gripe confirmada por laboratorio, 48% para las hospitalizaciones y de 41% para prevenir la enfermedad clínica.^(1, 15)

Como conclusión estos estudios indican que la vacunación es efectiva en la reducción de la incidencia de la enfermedad, pero sobre todo en las hospitalizaciones a causa

De las complicaciones que conlleva y de las muertes asociadas a la enfermedad.⁽¹⁵⁾

La vacunación es altamente efectiva durante el embarazo (próximo al 90%), brindando inmunización no dolosa a las madres sino también a los lactantes en los primeros 6 meses de vida.⁽¹⁸⁾

Reacciones adversas

- Reacciones locales: vinculadas al sitio de inyección son las más frecuentes: dolor, rubor duran entre 2 y 4 días.^(1, 19)
- Reacciones sistémicas: Fiebre, mialgias. Ocurren a las 6-12hs pos vacunación y pueden durar 24-48hs. En niños menores de 5 años la fiebre puede verse hasta un 12% de los casos, en adultos es infrecuente similar al placebo.^(1, 19)
- Reacciones severas:
 - Reacciones anafilaxia: son poco frecuentes.⁽¹⁹⁾
 - Síndrome de Guillain- Barré: riesgo bajo 1-2 casos por millón de pacientes vacunados. Estudios han visto que es mayor el riesgo de desarrollar este síndrome por la propia infección viral que por la administración de la vacuna.⁽¹⁹⁾
 - Síndrome óculo-respiratorio: aparece entre 2 y 24hs pos vacunación, más frecuente en mujeres. Clínicamente presenta conjuntivitis, síntomas respiratorios graves (que incluyen disnea, opresión en la garganta y/o molestias torácicas) y edema facial. Pueden existir síntomas sistémicos asociados, incluida fiebre alta. Se resuelven habitualmente en las primeras 24hs sin tratamiento específico.⁽¹⁹⁾

Indicaciones

Los países que deseen ampliar la vacunación a todos los grupos de edad pueden hacerlo. En caso de pandemia la vacunación universal es recomendable.⁽¹⁾

Recomendaciones sobre población a vacunar por la Organización mundial de la salud: ⁽²⁰⁾

- 1) Personas internadas en centros de atención a largo plazo para ancianos y discapacitados.
- 2) Ancianos no internados con enfermedades crónicas: pulmonares, cardiovasculares, metabólicas, incluida la diabetes mellitus, insuficiencia renal, inmunodeficiencias, incluidas las personas con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y los receptores de trasplantes.

- 3) Adultos y los niños mayores de 6 meses que sufran alguna de las enfermedades mencionadas en el punto anterior.
- 4) Personas de edad superior a un umbral definido en cada país, con independencia de que presenten otros factores de riesgo. La mayoría de los países fija el umbral de edad en los 65 años.
- 5) Otros grupos: mujeres embarazadas, el personal sanitario y niños de 6 a 23 meses de edad.

Contraindicaciones

- Alergia grave a las proteínas del huevo.
- Antecedentes de Síndrome de Guillain Barré.
- Vacuna a virus vivos atenuados: No administrar en mujeres embarazadas, asmáticos, enfermedades crónicas (pulmonares, cardíacas, hepáticas, renales y metabólicas), inmunosupresión, convivientes de inmunosuprimidos y personas con alergia al huevo.⁽¹⁾

Bibliografía

- 1- Vacunaciones de los adultos. Manual Práctico. Asociación Panamericana de Infectología, 2015.
- 2- Schmid D, Jumaan A. Impact of Varicella Vaccine on Varicella-Zoster Virus Dynamics. Clin. Microbiol. Rev.2010;23(1):202–217 0893-8512/10/\$12.00 doi:10.1128/CMR.00031-09
- 3- Kimberlin D, Whitley R. Varicella-Zoster Vaccine for the Prevention of Herpes Zoster. N Engl J Med 2007; 356:1338–43.
- 4- Salleras L, Salleras M, Soldevila N, Prat A, Garrido P, Domínguez A. Vacunas frente al virus de la varicela zóster. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2015;33(6):411–423
- 5- Petersen L, Restrepo J, Moreira E, c, Iversen O, Pitisuttithum P, Van Damme P, Joura E, Olsson SE, Ferris D, Block S, Giuliano A, Bosch X, Pils S, Cuzick J, Garland S, Huh W, Kjaer S, Bautista O, Hyatt D, Maansson R, Moeller R, Qi H, Roberts C, Luxembourg A Impact of baseline covariates on the immunogenicity of the 9-valent HPV vaccine - A combined analysis of five phase III clinical trials. Papillomavirus Research.2017; 3:105–115. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pvr.2017.03.002>
- 6- Baseman J, Koutsky L. The epidemiology of human papillomavirus infections. Journal of Clinical Virology 2005; 32Suppl1: S16–S24
- 7- Doorbar J. The papillomavirus life cycle. Journal of Clinical Virology.2005;32S : S7–S15.
- 8- V Atlas de mortalidad por cáncer en el Uruguay 2009-2013. Barrios E, Musetti C. Comisión honoraria de la lucha contra el cáncer. Registro Nacional de Cáncer. http://www.comisioncancer.org.uy/categoria_53_1.html
- 9- Diestro M, Serrano M, Gumez-Pastrana F. Cáncer de cuello uterino. Estado actual de las vacunas frente al virus del papiloma humano (VPH). Oncología, 2007; 30 (2):42-59
- 10- Bruni L, Serrano B, Bosch X, Castellsagué X. Vacuna frente al virus del papiloma humano. Eficacia y seguridad. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2015; 33(5):342–354.
- 11- Joura E, Giuliano A, Iversen O, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, Moreira E, Ngan Y, Petersen L, Lazcano-Ponce E, Pitisuttithum P, Restrepo J, Stuart G, Woelber L, Yang Y, Cuzick J, Garland S, Huh W, Kjaer W, Bautista O, Chan I, Chen J, Gesser R, Moeller E, Ritter M, Vuocolo S, Luxembourg A. A 9-Valent HPV Vaccine against Infection and Intraepithelial Neoplasia in Women. N Engl J Med 2015; 372:711-23. DOI: 10.1056/NEJMoa1405044
- 12- Torrecilla A, Pedregal M, García F, Ruiz J. Efectos adversos de la vacunación contra el virus del papiloma humano. Aten Primaria.2011; 43(1):5–10. doi:10.1016/j.aprim.2010.05.007
- 13- Baehr F, Macenney J. Aspectos clínicos de la influenza. REV. MED. CLIN. CONDES - 2014; 25(3) 406-411.
- 14- Quiróz A, Robles A, Paño JR. Virosis respiratorias. Gripe. Medicine. 2014; 11(50):2939-45.
- 15- Salleras L, Saénz MC, Castrodeza J, Juanes JR, Arrazola MP, Toledo V. Vacunación antigripal. Gripe estacional epidémica. Vacunas. 2014;15(Supl 1):59-69
- 16- Ortiz R, Tamames S. Vacunación antigripal. Efectividad de las vacunas actuales y retos de futuro. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2015;33(7):480–490.

- 17- Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2016- 2017 northern hemisphere influenza season. http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2017_south/en/
- 18- Benowitz I, Esposito D, Gracey K, Shapiro E, Vázquez M. Influenza vaccine given to pregnant women reduces hospitalization due to influenza in their infants. *CID* 2010; 51(12):1355–1361. DOI: 10.1086/657309
- 19- Information sheet observed rate of vaccine reactions influenza vaccine. http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/Influenza_Vaccine_rates_information_sheet.pdf
- 20- Vaccines against influenza. Weekly epidemiological record, No. 47, 23 November 2012. <http://www.who.int/wer/2012/wer8747.pdf?ua=1>

Tema 17:

Vacunación en el Personal Sanitario

Realidad y Controversia

Introducción

Dra. Victoria Toledo
Residente de Medicina Interna

Según la OMS se entiende por vacuna “cualquier preparación destinada a generar inmunidad contra una enfermedad estimulando la producción de anticuerpos”

Dra. Paola Spósito Garcia
Prof. Adjunta Clínica Médica

En nuestro país desde el año 1982, existe por ley un programa Nacional de vacunación, llamado Certificado Esquema de Vacunación, en el que se plantean dos tipos de estrategias empleadas en vacunación, la individual y la poblacional.

La estrategia poblacional tiene como objetivo a partir de indicadores de prevalencia de la enfermedad intentar disminuir la frecuencia, evitar el aumento o la existencia de una determinada enfermedad existente o posible. Este tipo de estrategia es impartida desde el órgano rector de salud¹, mientras que la estrategia con un enfoque individual permite que el médico conozca la real situación del paciente, determine los factores de riesgo y a partir de ese análisis recomiende la vacunación.

Las situaciones de riesgo son: la edad, viajes a zonas de riesgo, el embarazo, una enfermedad crónica o la actividad laboral entre otras².

La exposición laboral y fundamentalmente en el personal de la salud, presenta un especial interés, las estrategias de vacunación en este ámbito tienen implicancias tanto económicas como socio sanitarias y se enmarcan en políticas sanitarias vinculadas a la salud laboral y prevención de riesgos laborales.

Vacunación en el personal de salud (PS)

El centro de Enfermedades Infecciosas de Estados Unidos (CDC) define al trabajador o personal de salud (PS) como “toda persona con remuneración o sin ella, que actúa en los servicios de prestación de salud, que tiene el potencial de exposición desde y hacia los pacientes y/o material infeccioso incluyendo fluidos corporales, material y equipo médico contaminado, superficies ambientales contaminadas o aire contaminado”. Por lo tanto existe un riesgo de transmisión de enfermedades desde y hacia los pacientes que son prevenibles con la vacunación en ambas direcciones.^{3,4} Las vacunas que son obligatorias en el personal de salud en nuestro país según el Ministerio de Salud Pública son la Hepatitis B y la difteria-tétanos, las vacunas que están recomendadas son: antigripal, triple viral (sarampión, rubeola y papera) y la DpaT (triple bacteriana con componente anti-pertussis acelular, para personal de salud que está en contacto con niños menores de un año).²

Hepatitis B: Obligatorio en nuestro país desde el año 2005 a todo personal de salud. Esquema de 3 dosis.

Observación: En algunos países se debe medir posteriormente el valor de anti HBs que debe ser mayor a 10mIU/mL, en caso de ser menor, debe recibir dosis adicional. En nuestro país no se realiza salvo en pacientes inmunodeprimidos. A partir del 5to año de vacunación, ocurre un descenso de los títulos del anticuerpo anti-HBs de un 30%-50% persistiendo la memoria inmune, siendo prevenible la enfermedad.^{5, 6,7}

Influenza (Gripe): Tiene indicación todo personal de salud.

Observación: La adquisición del influenza es responsable de las mayores tasas de ausentismo laboral en nuestro país.^{7, 8}

Sarampión, Paperas y Rubeola: Si bien son entidades con baja incidencia, el riesgo de transmisión de la misma en el personal de salud es trece veces más elevado que en la población general. Tiene indicación todo personal de salud.

Observación: Dosis trivalente es necesaria para inmunización completa, pero en personal inmunocompetente se puede optar por mono o bivalente.^{7,9}

Pertussis: Es obligatorio que todo el personal de salud que esté en contacto con niños menores de 12 meses se administre la vacuna dpaT. Deberá administrarse una única dosis si no ha recibido la dpaT en los 5 años previos, sin importar el estado vacunal previo con vacuna dT (antidiftérica y tétanos).¹⁰

Gripe y Seguridad del paciente

Cada vez se reconoce más la importancia de la transmisión nosocomial de la gripe. Una proporción importante de trabajadores sanitarios se infecta a lo largo del año, principalmente en invierno. En el 30-60% de ellos la infección es subclínica, lo que probablemente permite al personal de la salud continuar trabajando mientras contagia actuando como una fuente de infección para sus pacientes y compañeros.¹¹

El principal método para prevenir la gripe y sus complicaciones graves es la vacunación antigripal. La Organización Mundial de la Salud (OMS) y los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recomiendan su administración anual en los trabajadores sanitarios, e interrupción de actividades esenciales en caso de epidemia de gripe. A pesar de todo ello, la tasa de vacunación entre los médicos y otros funcionarios de la salud sigue siendo baja.¹¹

Si bien existen indicaciones claras de vacunación en el personal de salud, estos no adhieren a las mismas.

¿Por qué sí y por qué no se vacuna el PS?

En el año 2007, en la Universidad de Lovaina, Bélgica se llevó a cabo una revisión de todos los estudios publicados internacionalmente y se comprobó que prácticamente en todos los países se cuenta con resultados similares en cuanto a las razones por las cuales se vacunan los profesionales sanitarios.²⁵

Causas principales:¹²

- Deseo de autoprotección. (45%)
- Proteger a los pacientes (15 %).

Otras causas mencionadas pero menos frecuentes:¹²

- Protegerlos miembros de su familia.
- Creer en la eficacia de la vacuna.
- No quieren tener problemas en el trabajo.
- Por recomendación de otros Profesionales Médicos.
- Recibir una vacuna es una responsabilidad profesional.
- Porque hay acceso a la vacuna de forma fácil y gratuita.

Las principales causas por las cuales no se vacunan los trabajadores de la salud son:

- Desconocimiento de la efectividad y seguridad así como de la alta tasa de transmisibilidad de las infecciones que son prevenibles.
- Miedo de los posibles efectos adversos.

Existencia de políticas inadecuadas o falta de acceso a la vacunación en los centros laborales.^{13,14,15}

Datos estadísticos

Según la división epidemiológica del MSP, la cobertura de vacunación antigripal en personal de salud ha aumentado en los últimos años: 2013: 40,7%/2014: 46,2%/2015: 32,7%/2016: 69%.* En el año 2016 se estimó que de un total de 45.594 personas pertenecientes al grupo de PS se vacunaron un 69% en todo nuestro país incluyendo el sector público y privado.*

La importancia de la vacunación en el personal de salud se refleja en prevenir la transmisión a los pacientes disminuyendo así la morbilidad y mortalidad de los mismos y disminuir el ausentismo laboral que genera un gran impacto económico así como los costos involucrados en

test, profilaxis, tratamiento, medidas de control infeccioso, no contando a nivel nacional con una estimación de dicho gasto.^{16,17}

Nuestro país cuenta únicamente con registros de vacunación del PS para prevenir la gripe. En el año 2011/2012 se realizó un estudio transversal, descriptivo, con la metodología de encuesta en el Hospital Pasteur cuyo objetivo fue conocer la cobertura y las barreras contra la vacunación antigripal. Los resultados mostraron que de un total de 142 personas pertenecientes al personal de salud, 61,3% conocía la campaña de vacunación antigripal en el Hospital, 87,3% reconocieron tener indicación de vacunación antigripal a pesar de lo cual se vacunaron en 2011 55,6% y en 2012 37,3%.¹⁸ En otros países como EEUU, el porcentaje de cobertura en este grupo poblacional en la temporada 2010-2011 fue de 63,4%.¹⁹ En España la cobertura vacunal no supera el 25% como lo evidencia el consenso sobre la vacunación frente a la gripe en el personal sanitario y el trabajo realizado por Virseda y cols. en 2009.²⁰ Por lo tanto nuestra realidad no es ajena al resto de los países de primer mundo.

Hay países en que se instrumenta la firma de un documento donde la persona no acepta la vacunación y ofrecen pago de incentivos a quienes acepten recibir la vacuna. Indudablemente que en este tema intervienen aspectos legales (leyes laborales), filosóficos y culturales.

*Datos brindados por el Departamento de Epidemiología del MSP, Dra. Teresa Picón. 15 de marzo 2017.

Análisis Bioético del Tema: " *Primum non nocere* ". Primero, no hacer daño (Hipócrates)

El debate sobre las vacunas encierra una gran paradoja. La vacunación constituye la política de salud pública más eficaz que ha demostrado prevenir enfermedades en las últimas décadas (2002 OMS). Se estima que las vacunas salvan más de dos millones de vidas al año, pero, sin embargo son las que generan mayor controversia en la sociedad. Ello al margen de las decisiones adoptadas ante determinadas crisis sanitarias recientes, y al propio éxito de las vacunas. En aquellos países en los que las tasas de vacunación han obtenido los mayores logros es donde precisamente las vacunas son vistas con mayor sospecha.

Desde el punto de vista ético no cabe la menor duda de que es un deber de todo PS lograr el beneficio para sus pacientes, independientemente del trámite burocrático que se utilice, punto que está fuera de discusión.

Otro problema es la interpretación, para lo cual es fundamental que los profesionales sanitarios particularmente los médicos tengamos en nuestra formación contenidos correspondientes a Vacunología.¹²

Argumento de ejemplaridad: " *Docendo discimus. Aprendemos enseñando* (Séneca)

El concepto de la importancia de la vacuna antigripal es una entelequia difícilmente transmisible al paciente si no es ejemplarizante. En este sentido, está comprobado a través de estudios realizados que un porcentaje muy importante de la población accede a la vacunación antigripal de forma inducida. Los médicos vacunados son más proclives a recomendar a sus pacientes la vacunación (hasta 3,2 veces más).²¹

Los dos primeros ensayos relevantes sobre la influencia de la vacunación en el PS para reducir la gripe en pacientes de riesgo se realizaron en Glasgow. Potter et al. Encontraron tras vacunar a 653 sanitarios (61%) de 12 centros geriátricos una reducción en la mortalidad de los pacientes de 10-17% ($p=0,013$) [OR 0,56 (IC95%; 0,40-0,80)] y en los casos compatibles con gripe [OR 0,57 (IC95%; 0,34-0,94).²² Carman et al., utilizaron el ensayo anterior como piloto con un total de 20 centros, encontrando una reducción en la mortalidad de los centros donde se vacunaron el 50,9% de los PS comparado con aquellos donde solo se vacunaron el 4,9% (de 13,6% a 22,4%, respectivamente, $p=0,014$) [OR 0,58 (IC95%; 0,40-0,84)] durante un periodo de 6 meses.²³ Hayward et al. realizaron un ensayo clínico aleatorizado en 44 residencias contando con 1700 PS y 2600 ancianos.¹² Consiguieron demostrar un descenso en la incidencia y hospitalizaciones por cuadros compatibles con gripe así como un descenso en la mortalidad y el número de consultas médicas. Estimaron que vacunando contra la gripe a ocho PS se podía prevenir la muerte de un anciano [NNT 8,2 (5,8-20,4)] y vacunando a cinco se prevenía un caso compatible con gripe [NNT 4,5 (2,9-13,6)]. También encontraron descenso en las consultas [NNT 5,8 (3,4-20,4)] y hospitalizaciones [NNT 20,4 (13,6-102,1)] por caso compatible con gripe.

La obligatoriedad debería surgir de una decisión individual, por responsabilidad y por ética profesional. Así, como la conducta de un médico que no se vacunase debería considerarse temeraria ya que pone en peligro la salud y a veces incluso la vida de los pacientes.¹²

Para pensar...

La vacunación en el PS es una estrategia dirigida al trabajador de la salud cuyo objetivo sanitario es disminuir el riesgo de transmisión de enfermedades desde y hacia los pacientes.

El punto controversial en este tema tiene que ver con la obligación de vacunarse, o por el contrario la libertad de acción. En nuestro país conviven las dos formas: la vacuna doble bacteriana (DpaT) obligatoria para obtener el carnet de salud básico de todo trabajador, mientras que el resto de las vacunaciones se basan en la voluntad del PS para aceptarlas.

Desde el punto de vista ético es una acción que cuida la seguridad de los pacientes previniendo las infecciones respiratorias y desde la gestión hospitalaria baja los costos vinculados al aumento de los tiempos de internación y el ausentismo laboral.

Por tanto invitamos al equipo de salud a reflexionar sobre las causas por las cuales no nos adherimos a la vacunación, teniendo en cuenta toda la evidencia analizada.

Bibliografía

- 1- Organización Panamericana de la Salud. Control de Enfermedades en la Población. Unidad 6. Módulo de Principios de Epidemiología para el Control de Enfermedades, 2ª edición. Washington D.C.: OPS, 2002; 36p (Serie PALTEX para Técnicos Médicos y Auxiliares N°24).
- 2- Dibarboure H. Estrategias actuales de vacunación. *Tendencias en medicina*. 2012; 40(1):117-124.
- 3- Centers for Disease Control and Prevention. Inmunización de Health-Care-Personnel. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR* 2011; 60 (7):1-46.
- 4- Weber D and Health care Workers. In Plotkin S n Orenstein W. ed. *Vaccines 4th ed.* 2003. Chapter 59. 1511-1537.
- 5- Kew MC. Possible transmission of serum (Australia-antigen-positive) hepatitis via the conjunctiva. *Infect Immun* 1973; 7:823.
- 6- Hepatitis B virus: a comprehensive strategy for eliminating transmission in the United States through universal childhood vaccination. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 1991; 40:1.
- 7- Poland, G.A; Schaffner W; Pugliese G. *Immunizing Healthcare Workers. A Practical Approach.* Canada; SLACK Incorporated; 2000; p.65-322.
- 8- Settings <http://www.cdc.gov/flu/professionals/infectioncontrol/healthcaresettings.htm> (Accessed on October 25, 2016).
- 9- Williams WW, Preblud SR, Reichelderfer PS, Hadler SC. Vaccines of importance in the hospital setting. Problems and developments. *Infect Dis Clin North Am* 1989; 3:701.
- 10- Dibarboure H. Vacunación en el personal de salud. *Tendencias en medicina*. 2012; 40(1):119.
- 11- Galicia-García MD, et al. Vacunación de gripe en trabajadores sanitarios *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006;24 (7):413-7
- 12- Harbarth S, Siegrist CA, Schira JC, and Wunderli W, Pittet D. Influenza immunization: improving compliance of healthcare workers. *Inf Cont Hosp. Epi- dem.* 1998; 19:337-42.
- 13- Ibarra, A; Piñero, N; Pérez, G; Rodríguez, M; Musto, L; Collazo, F; et al. Vacunación antigripal en personal de salud: cobertura, actitudes y barreras contra la vacunación en dos servicios de un hospital general. *Arch med interna*. 2014; 36(2): 47-94.
- 14- Little, K.E; Goodridge,S.; Lewis H.; Lingard SW,; Din S.; Studley M.; Roberts R.K; Williams N,S; Hayes S. Occupational vaccination of health care workers; Uptake, attitudes and potential solutions. *Public Health* 2015;29:755-762.
- 15- Nichol KL, Hauge M. Influenza vaccination of healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997; 18:189.
- 16- United States of America. Center of Disease Control and Prevention (CDC). Seasonal Influenza (Flu). Influenza Vaccination Information for Health Care Workers [en línea]. Update 07 Dic 2011. [acceso: 2012 set. 15]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/flu/healthcareworkers.htm>
- 17- Helena M, Gregory. Immunization of Health-Care Providers: Necessity and Public Health Policies. *Healthcare*2016;4 (3):47.
- 18- United States of America. Center of Disease Control and Prevention (CDC). Influenza Vaccination

Coverage Among Health-Care Personnel-United States, 2010-11 Influenza Season. MMWR [revista en línea] 2011 [acceso: 2012 set. 15]; 60:1073-1077. Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6032a1.htm>

- 19- Vírveda S, Restrepo M, Arranz E, Magán-Tapia P, Fernández-Ruiz M, de la Cámara AG, et al. Seasonal and Pandemic A (H1N1) 2009 influenza vaccination coverage and attitudes among health-care workers in a Spanish University Hospital. *Vaccine*2010;28: 4751-4757
- 20- LaVela SL, Smith B, Weaver FM, Legro MW, Goldstein B, Nichol K. Attitudes and practices regarding influenza vaccination among healthcare workers providing services to individuals with spinal cord injuries and disorders. *Infect Control HospEpidemiol.* 2004 Nov; 25 (11):933-40.
- 21- Potter J, Stott DJ, Roberts MA, Elder AG, O'Donnell B, Knight PV, et al. Influenza vaccination of health care workers in long-term-care hospitals reduces the mortality of elderly patients. *J Infect Dis.* 1997 Jan; 175(1):1-6.
- 22- Carman WF, Elder AG, Wallace LA, McAulay K, Walker A, Murray GD, et al. Effects of influenza vaccination of health-care workers on mortality of elderly people in long-term care: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2000 Jan 8; 355(9198):93-7.

Tema 18:

Profilaxis de tuberculosis en el uso de inmunosupresores

Introducción

Dra. Lucia Fernández Rey
Residente de Medicina Interna

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa sistémica causada por *Micobacterium tuberculosis* (MT) o bacilo de Koch. Se trata un bacilo aerobio estricto, no esporulado, ácido-alcohol resistente, de crecimiento lento, intracelular. El reservorio de la enfermedad es el ser humano. Se transmite casi exclusivamente por vía aerógena, a través de las gotas de pflugge provenientes de un enfermo bacilífero.

Dra. Ana Inés Gruss
Prof. Adjunta Catedra de Neumología

En nuestro país se estima una incidencia de 26,2 / 100.000 / año ⁽¹⁾

Luego del primer contacto con el MT existen tres posibles situaciones dependiendo del estado inmune del huésped y la carga bacilar a la cual fue expuesto:

- Enfermar y desarrollar una TB activa post-primo infección, esto ocurre en menos del 5% de los sujetos y generalmente en inmunodeprimidos.
- La gran mayoría, 90-95% de los individuos logran contener al bacilo y son los que denominamos infectados. Están asintomáticos y los bacilos se encuentran en estado quiescente. Una minoría de los infectados (10%) desarrollará la enfermedad activa a lo largo de su vida. La mitad, 5%, lo hará en los primeros 5 años post-primo infección y el restante 5% a lo largo de toda su vida.
- Un tercer grupo, menor a 5 %, curan espontáneamente eliminando todas las poblaciones bacilares sin rastros de infección ni enfermedad.

Un paciente bacilífero puede infectar alrededor de 17 individuos al año, de los cuales 2 pueden enfermar y al menos 1 de ellos será bacilífero.

La infección tuberculosa latente (ITBL) se define como “un estado de respuesta inmunitaria persistente a antígenos de *Micobacterium tuberculosis* adquiridos con anterioridad que no se acompaña de manifestaciones clínicas de TB activa”⁽²⁾ Se estima que un tercio de la población mundial presenta ITBL y el riesgo de desarrollar enfermedad activa depende principalmente de la inmunidad del individuo y su capacidad de contener la infección.

La quimioprofilaxis evita la reactivación tuberculosa con una eficacia que varía entre un 60-90%, por lo que es fundamental identificar a los grupos con mayor riesgo de reactivación de una ITBL para actuar en consecuencia ⁽³⁾

¿Qué población con ITBL tiene más riesgo de enfermar?

No todas las personas tienen igual riesgo de desarrollar la TB activa (tabla 1). Como ya se ha mencionado, el mismo va a depender del estado inmunitario del individuo, tanto al momento del contacto con MT (la infección) como a lo largo de su vida con ITBL. Si en algún momento su sistema inmune, y dentro de éste, los agentes principales de la respuesta inmune antituberculosa: linfocitos T, macrófagos, interferón gamma, anti factor de necrosis tumoral alfa, interleuquina 2, entre otros, se vieran vulnerados puede ocurrir el pasaje de TB latente a TB activa no pudiendo contener la proliferación bacilar lo que los terminaría enfermando.

INDIVIDUOS CON ALTO RIESGO DE PROGRESAR A TB ACTIVA EN LOS QUE LOS BENEFICIOS DEL TRATAMIENTO SUPERAN EL RIESGO DE LOS EFECTOS ADVERSOS ¹	
GRUPO DE RIESGO	RR (IC95%)
Infección avanzada por HIV	9.9 (8.7-11) ²
Adultos y niños en contacto con enfermos con TB pulmonar	6.1 (5.5-6.8) ³
RXTX anormal con infiltrado fibronodular apical	5.2 (3.4-8.0) ³
Enfermos renales crónicos en Diálisis	2.4 (2.1-2.8) ⁴
Tratamiento con inhibidoresTNFa	2,2-22 ⁶
Tratamiento con inmunosupresores y/o GCC sistémicos crónicos (Prednisona \geq 15 mg/d ía \geq 1 mes)	2.8 (1.7-4.6) ⁵
Trasplantados, Quimioterapia u otra condición inmunosupresora	

Tabla 1: Grupos de mayor riesgo de desarrollar TB activa

Extraído de Horsburgh, C., Rubin, E. Latent Tuberculosis Infection in the United States, New England Journal of medicine, 2011; 364: 1441-1448

¿Cómo diagnostico la ITBL?

No existe un test con el que podamos detectar la población bacilar quiescente, sin replicación activa siendo así imposible contar con un Gold estándar para el diagnóstico de la ITBL.

Por consiguiente, los test descritos hasta el momento, infieren la noción de contacto y/o infección con el MT mediante la respuesta inmune de un individuo previamente expuesto. De este modo existen 2 pruebas capaces de detectar si los linfocitos T memoria de un individuo han sido expuestos a MT mediante la generación de una respuesta inmune celular ante una exposición de novo con antígenos de MT: el PPD (prueba de la tuberculina) y los IGRA (Interferón gamma release assays).

- El PPD o prueba de Mantoux es una prueba de bajo costo, no requiere de exámenes de laboratorio, con más de 100 años de antigüedad en la práctica clínica. Consiste en la inyección intradérmica de un derivado proteico purificado (PPD) estimulando linfocitos T CD4+ memoria específicos para MT. Los individuos con una sensibilización previa a antígenos de micobacterias presentarán una induración en el lugar de la inyección que deberá medirse a las 48 – 72 hs. El diámetro de la induración se mide en milímetros. Un PPD mayor o igual a 5mm se considera positivo dependiendo del estado de inmunidad del paciente. En caso de PPD negativo, se reitera la prueba entre la semana 1-4 (efecto booster), aumentado un 15% los test positivos.⁽⁴⁾ Una de las desventajas de este test y que debemos tener en cuenta es que la infección por otras micobacterias no tuberculosas y la vacunación previa con BCG (hasta 10 años post vacunados) pueden arrojar resultados falsos positivos.
- El IGRA (interferón gamma release assays) es una novedosa prueba de laboratorio con apenas una década de uso en la práctica clínica. La misma consiste en la extracción de sangre periférica que se cultiva in vitro con antígenos de MT y mide mediante un ELISA la producción de interferón gamma de los linfocitos T estimulados. Posee algunas ventajas respecto al PPD como ser que al usar antígenos no presentes en otras micobacterias no tuberculosas ni en la BCG, el resultado no se ve afectado por la vacunación previa, así como no existen falsos positivos causados por la infección por otras micobacterias. No requiere seguimiento y el resultado se obtiene en 24 – 48 horas. En cuanto a sus desventajas: se trata de una prueba de alto costo, que requiere de equipamiento de laboratorio y cuya sensibilidad disminuye en paciente infectados por VIH ⁽⁵⁾

Los estudios comparativos de ambas pruebas no han demostrado superioridad de una frente a otra para la detección de ITBL, pudiendo utilizarse indistintamente según la disponibilidad. En nuestro país, se adopta por la Comisión Honoraria de Lucha Antituberculosa (CHLA) la conducta de realizar PPD en primera instancia y delegar el IGRA en casos de segundo PPD negativo o contraindicaciones para el uso del mismo.^(1,2) Figura 1.

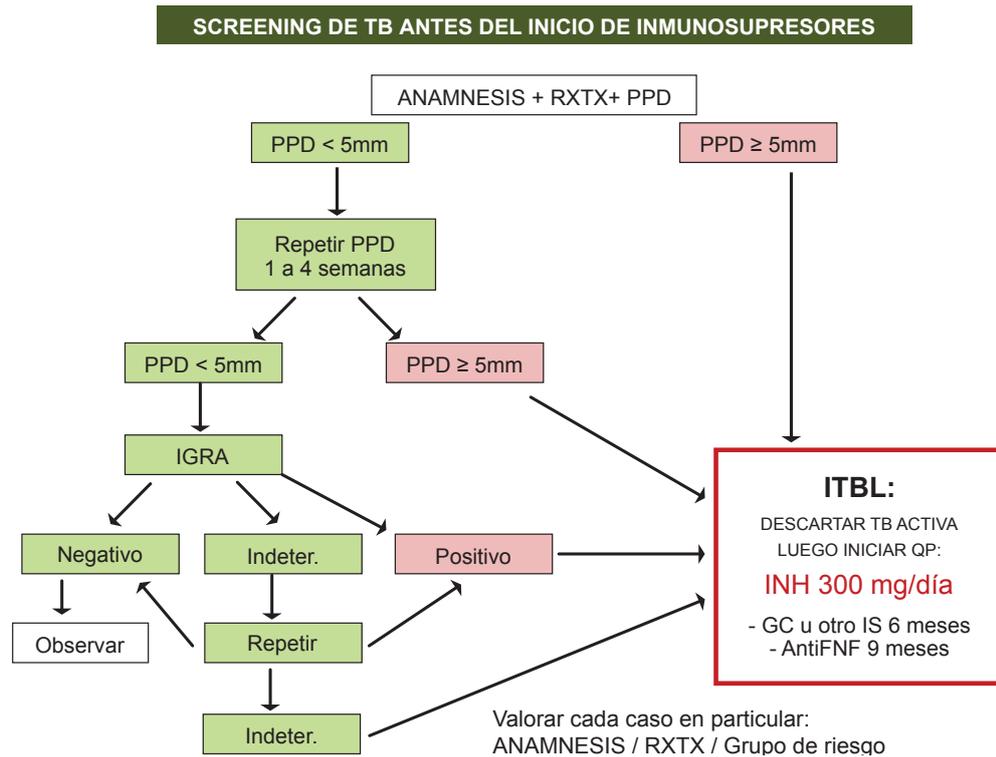


Figura 1: Screening de TB

Es importante tener en cuenta que tanto el PPD como el IGRA requieren de un mínimo grado de respuesta inmune por parte del individuo, disminuyendo su sensibilidad en los inmunodeprimidos.⁽³⁾

Grupos de inmunosupresores

Es importante tener en consideración, que en pacientes que reciben tratamientos inmunosupresores, la respuesta inmune se verá disminuida tanto por el tratamiento instaurado como por la enfermedad de base.

I. Glucocorticoides (GC)

Los corticoides sistémicos se utilizan en el tratamiento de múltiples enfermedades inflamatorias. La incidencia de TB activa en los pacientes que reciben GC es 4 – 6 veces mayor que en la población general.^(4, 6)

Los GC afectan de múltiples formas la respuesta inmune, dependiendo de la dosis y duración del tratamiento afectarán la inmunidad celular o humoral. Es así como dosis mayores de 15mg/día inducen una disminución de la síntesis de citocinas, incluyendo TNF alfa y el INF gamma; y dosis mayores a 40mg/día afectan la producción de anticuerpos.⁽⁴⁾

Se recomienda realizar profilaxis de ITBL a aquellos individuos que vayan a recibir más de 15mg/día de prednisona o su equivalente por un período mayor a 1 mes.

Existen múltiples planes aprobados para la profilaxis de ITBL en pacientes que reciben GC, incluyendo isoniazida, rifampicina y pirazinamida en forma aislada o combinada en períodos entre 3 a 9 meses. La CHLA recomienda el uso de isoniazida 300mg/día por 6 meses, sabiendo que disminuye la incidencia de TB activa entre un 82 – 97%^(2,4)

II. Inmunosupresores tradicionales

Respecto al peso del tratamiento previo o concomitante con inmunosupresores en el desarrollo de Tuberculosis activa, Vadillo Font et al⁽⁷⁾ cuantificaron en una cohorte de enfermos con artritis reumatoide la incidencia de TBC según el fármaco utilizado⁽⁸⁾. Así, la incidencia acumulada fue de 7.692 casos por 100.000 pacientes/año cuando se utilizó ciclofosfamida, 2.703 por 100.000 pacientes/año con azatioprina y solo de 143 por 100.000 pacientes/año con metotrexato⁽⁷⁾.

En un Meta análisis publicado recientemente⁽⁹⁾ comparando Anti TNF con Metotrexate como terapia coadyuvante con respecto a AntiTNF como monoterapia no se encontró diferencia

estadísticamente significativa en el riesgo de tuberculosis entre ambos grupos, pero se evidenció una tendencia hacia un mayor riesgo en el grupo de combinación de fármacos, siendo 15 casos de tuberculosis en 3490 pacientes-año en el grupo de combinación en comparación con sólo 3 casos de tuberculosis en 2527 pacientes-año en el grupo de monoterapia⁽⁷⁾.

Los pacientes candidatos a trasplante de órgano sólido (TOS) o trasplante de precursor hematopoyético (TPH) deberán ser sometidos a estados de inmunosupresión inducida y tienen mayor riesgo de desarrollar TB activa.

Los agentes inmunosupresores más utilizados en estos casos son la Ciclosporina, el Micofenolato de Mofetilo (MFM), Tacrolimus y la Azatioprina

Se estima que la prevalencia de TB activa en pacientes sometidos a TOS llega hasta 15% dependiendo del órgano trasplantado, siendo mayor en el trasplante pulmonar en comparación con otros órganos. Alrededor de 2/3 de los casos de TB activa se producen en el primer año post-trasplante y se manifiestan como formas graves y diseminadas.

La incidencia de TB activa en los TPH es menor que en los TOS, seguramente a consecuencia del menor tiempo de inmunosupresión que requieren estos pacientes.

En la amplia mayoría de los casos, la TB se produce secundaria a una reactivación de ITBL. Es así que debe evaluarse la presencia de la ITBL a fin de iniciar tratamiento oportuno con Isoniazida 300mg/día por 6 a 9 meses, idealmente previo al inicio del tratamiento inmunosupresor.^(10,11)

III. Terapias biológicas

Las terapias biológicas anti TNF alfa se dividen en 2 grandes grupos: los anticuerpos monoclonales anti TNFa (ADALIMUMAB, INFLIXIMAB, GOLIMUMAB) que bloquean la acción de TNF e INF gamma; y los Anti receptor soluble de TNFa (ETANERCEPT) que bloquean TNF pero no interfieren con el INF gamma.

Poseen múltiples usos en enfermedades inflamatorias crónicas como ser: enfermedades articulares inflamatorias (Artritis Reumatoide, Espondilitis anquilosante, Artritis psoriásica, Artritis juvenil idiopática), Enfermedades inflamatorias intestinales (Colitis ulcerosa crónica, Enfermedad de Crohn), Psoriasis.

El TNFa es fundamental para el reclutamiento de células inmunes y activación de los macrófagos para formar el granuloma, por lo que en ausencia del mismo se favorece la destrucción del granuloma y la diseminación de la MT en consecuencia.⁽¹²⁾

Cada antiTNF posee un riesgo diferente de reactivar ITBL como consecuencia del efecto que tienen en la respuesta inmune que determinará la formación del granuloma. Múltiples estudios han comprobado que el riesgo de reactivar ITBL del infliximab es mayor que el del resto de los anticuerpos monoclonales antiTNFa, siendo a su vez superiores que el riesgo del Etanercept^(12,13)

Los pacientes que reciben terapias biológicas tienen un riesgo relativo de reactivar ITBL hasta 22 veces mayor que la población general, y la enfermedad tuberculosa en estos individuos es más rápidamente progresiva y con mayor riesgo de diseminación sistémica.⁽¹²⁾

El tratamiento de la ITBL está indicado en los pacientes que reciben tanto anticuerpos monoclonales antiTNFa así como los que reciben anti receptor soluble; y el mismo debe realizarse con Isoniazida 300mg día por 9 meses, lo que ha demostrado una eficacia del 80% en disminuir el riesgo de TB activa.^(2,12,14)

En la tabla 2 se resumen las indicaciones de tratamiento

Inmunosupresor	Tratamiento ITBL	Duración
CORTICOIDES PDN > 15 mg/d por mis de 1 mes	Isoniacida 500mg día	6 meses
Ciclofosfamida Metotrexate Azatioprina	Isoniacida 500mg día	6 meses
ANTI TNF ALFA	Isoniacida 300mg día	9 meses

Tabla 2: Indicación de tratamiento según IS

Bibliografía

- 1- Registro Nacional de Tuberculosis. Departamento de Tuberculosis. Comisión Honoraria de Lucha contra la TBC y Enfermedades Prevalentes. Uruguay www.chlaep.org.uy
- 2- Directrices sobre la atención de la infección tuberculosa latente 2014. 1. Tuberculosis Latente. 2. Pruebas Inmunológicas. 3. Mycobacterium tuberculosis. 4. Antituberculosos. 5. Guía. I. Organización Mundial de la Salud. ISBN 978 92 4 354890 6 (Clasificación NLM: WF 200)
- 3- Horsburgh, C., Rubin, E. Latent Tuberculosis Infection in the United States, *New England Journal of medicine*, 2011; 364: 1441-1448.
- 4- Narváez, J., Santo Panero, P., Bianchi, M., Díez García, M. ¿Es necesaria la profilaxis antibuterculosa en pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias tratados con glucocorticoides?, *Seminario de la Fundación Española de Reumatología*, 2010; 11(4): 128-134.
- 5- Todryk SM, Pathan AA, Keating S, et al. The relationship between human effector and memory T cells measured by ex vivo and cultured ELISPOT following recent and distal priming. *Immunology* 2009; 128:83-91.)
- 6- Jick SS, Lieberman, ES. Rahman MU, Choi HK. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis. *Arthritis Rheum* 2006; 55: 19-26.
- 7- C. Vadillo Font, C. Hernández García, E. Pato. Incidencia y características de la tuberculosis en pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes. *Rev Clin Esp* 2003;203:178-182.
- 8- Javier Narváez, Pilar Santo Panero. ¿Es necesaria la profilaxis antituberculosa en pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias tratados con glucocorticoides? *Semin Fund Esp Reumatol* 2010; 11 (4):128-34.
- 9- Baradat C, Degboé Y. No impact of concomitant methotrexate use on serious adverse event and serious infection risk in patients with rheumatoid arthritis treated with bDMARDs: a systematic literature review and metaanalysis. *RMD Open* 2017; 3: e000352. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000352.
- 10- Aguado, J., Torre-Cisneros, J., Fortún, J, Documento de consenso para el tratamiento de la tuberculosis en paciente con trasplante de órgano sólido. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27(8):465-473
- 11- Lafourcade, M, Profilaxis de tuberculosis en niños y adultos sometidos a trasplante de órganos sólidos y precursores hematopoyéticos. *Rev Chilena Infectol* 2012; 29 (Supl 1): 45-47
- 12- I. Solovic, M. Sester, J.J. Gomez-Reino, H.L. Rieder, S. Ehlers, H.J. Milburn, et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. SERIES "UPDATE ON TUBERCULOSIS" *Eur Respir J* 2010; 36: 1185-1206
- 13- Dixon, W G., Hyrich, K L., Watson, K D. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis* 2010; 69:522-528.
- 14- Loreto Carmona et al, Effectiveness of Recommendations to Prevent Reactivation of Latent Tuberculosis Infection in Patient Treated With Tumor Necrosis Antagonists, *ARTHRITIS & RHEUMATISM* 2005;52(6):1766-1772

Tema 19:

Pneumocystosis pulmonar en inmunodeprimidos no VIH ¿Cuándo indicar profilaxis?

Importancia del tema

Dra. Daniella Refreschini
Residente de Medicina Interna

Dra. Lucía De León
Asistente Clínica Médica

Dra. Lucía Fernández Caggiani
Asistente Clínica de Neumología

Dr. Gustavo Bruno
Asistente Clínica Médica

La Pneumocystosis pulmonar (PCP) es la neumonía causada por *Pneumocystis jirovecii* (PJ), patógeno oportunista adquirido por vía inhalatoria. Clásicamente se pensaba que la enfermedad resultaba de la reactivación de una infección latente, sin embargo recientemente se ha demostrado que resulta de unaprimo infección en huéspedes inmunocomprometidos.⁽¹⁾

Su epidemiología ha cambiado a lo largo del tiempo. Los primeros casos fueron diagnosticados entre 1960 y 1970 vinculados a neoplasias hematológicas. En 1980 su prevalencia aumenta de forma significativa en relación a la epidemia VIH-SIDA. El uso de la terapia antirretroviral y la profilaxis antibiótica ha contribuido al descenso de casos en estos pacientes. Sin embargo, la incidencia de PCP asociada a inmunosupresión no relacionado a infección por VIH, ha aumentado en los últimos años, superando en número a los casos asociados al VIH/SIDA.⁽²⁾

Aspectos inmunológicos

PJ existe de forma exclusiva en el alvéolo pulmonar. La respuesta inmune del huésped involucra la respuesta celular, siendo los macrófagos alveolares la primera línea de defensa. Posteriormente se estimulan los linfocitos T CD4 (LT_{CD4}), principales células encargadas de reclutar y activar a las células efectoras a través de la síntesis de interleuquinas y factor de necrosis tumoral (TNF). Los Linfocitos B también participan en la respuesta inmune al estimular la proliferación de los LT_{CD4} específicos contra el antígeno de PJ. Por lo tanto, cualquier fármaco o enfermedad subyacente que altere estos mecanismos de defensa contra PJ, aumenta el riesgo de PCP.⁽³⁾

Un estudio prospectivo realizado por Mansharamani *et al.* incluyó 171 pacientes, demostró que el 91% de los participantes que desarrollaron PCP presentaban al momento del diagnóstico un recuento de LT_{CD4} menor a 300 cél/μL. A raíz de estos resultados, ciertos autores recomiendan la determinación de LT_{CD4} en sangre periférica como parámetro bioquímico para identificar pacientes con alto riesgo de desarrollar PCP, quienes a su vez, se benefician de un tratamiento profiláctico.⁽⁴⁾

¿Por qué realizar profilaxis en inmunodeprimidos no VIH?

Las características clínicas y el pronóstico de la PCP varían de forma significativa en inmunodeprimidos asociados y no asociados a VIH. Un estudio multicéntrico, prospectivo, realizado en Francia entre 2007 y 2010, demostró que la progresión de la enfermedad fue más rápida, con mayor hipoxemia y necesidad de ingreso a cuidados intensivos en pacientes VIH negativos. La mortalidad en este grupo de pacientes fue mayor, aproximadamente del 50%.⁽⁵⁾

Limper *et al.*, evidenciaron en pacientes inmunodeprimidos no VIH con neumonitis por PCP, un mayor número de neutrófilos en el lavado bronquiolo alveolar, lo que estaría vinculado a mayor inflamación, menor difusión de oxígeno y por lo tanto peores resultados en la supervivencia de estos pacientes.⁽⁶⁾ Sumado a esto, la baja sospecha de la enfermedad en inmunodeprimidos no VIH determina que esta infección se encuentre subdiagnosticada y se inicie tratamiento de forma tardía, impactando directamente en la mortalidad.

Esto justifica la importancia de identificar a los pacientes con riesgo elevado de desarrollar PCP para iniciar una precoz profilaxis y disminuir la morbi-mortalidad asociada a esta enfermedad.

¿A quiénes debemos indicar profilaxis?

La profilaxis para PCP estaría indicada en aquellos pacientes en los que el riesgo de desarrollar la enfermedad supera el riesgo de presentar reacciones adversas severas asociadas a los fármacos indicados.⁽⁷⁾

El mayor riesgo de PCP se ha observado en receptores de trasplante de órgano sólido (TOS), trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH) alogénico y leucemia aguda linfoblástica (LAL).

Dentro de los inmunodeprimidos no asociados al VIH se incluyen 2 subgrupos de riesgo:

- Situaciones en las que la quimioprofilaxis está pautada en guías internacionales:
 - Receptores de trasplante (TPH, TOS)
- Situaciones en las que existe controversias en cuanto a su indicación:
 - Inmunosupresión secundaria a fármacos que alteran la inmunidad celular indicados por:
 - Enfermedad oncológica: hemato-oncológicos y neoplasia sólida diseminada
 - Enfermedades autoinmunes e inflamatorias
 - Inmunodeficiencias: primarias o adquiridas (por ejemplo, desnutrición proteica severa)

Un estudio retrospectivo que analizó 293 casos de PCP comprendidos entre 1990 y 2010 estableció tres categorías de riesgo de presentar PCP según la enfermedad subyacente.⁽⁸⁾

- Alto riesgo: Poliarteritis Nodosa, Granulomatosis con poliangeítis, Polimiositis/ Dermatmiositis (PM/DM), Linfoma No Hodgkin (LNH), Leucemia linfocítica crónica (LLC), Leucemia aguda (LA).
- Riesgo intermedio: Macroglobulinemia de Waldenstrom, Mieloma múltiple (MM), Tumores del sistema nervioso central (SNC).
- Riesgo bajo: Artritis Reumatoide, Polimialgia Reumática, Arteritis de células gigantes, Linfoma de Hodgkin, Síndrome de Sjogren, Sarcoidosis.

En función de esta clasificación de riesgo, los autores sugieren en el grupo de alto riesgo indicar profilaxis en forma sistemática, cuando el riesgo es intermedio indicarla solo si asocia otro factor de riesgo de inmunodepresión, y en el grupo de bajo riesgo no recomiendan profilaxis de forma rutinaria.⁽⁸⁾

Fármacos que alteran los mecanismos de defensa contra PJ

Glucocorticoides (GC)

Son los fármacos que generan mayor compromiso de los mecanismos de defensa contra PJ. Los GC alteran la proliferación y distribución de los LTCD4, inhiben la actividad fagocíticas de macrófagos y disminuyen la síntesis de surfactante.⁽⁹⁾

Se considera factor de riesgo para PCP la exposición a dosis altas acumulativa de GC. No hay consenso sobre cuál sería la dosis y el tiempo de tratamiento con GC que aumenta el riesgo de PCP. Hay trabajos que consideran que dosis de 30 mg de Prednisona diarios o su equivalente por un período de 12 semanas o más constituye factor de riesgo para PJ. Otros sugieren que el riesgo comienza con dosis de Prednisona de 20 mg diarios por 4 semanas o más, si bien se plantea que con estas dosis se requiere otro factor de riesgo asociado para presentar PCP.^(1,9)

Otros inmunosupresores

- Agentes citotóxicos: ciclofosfamida
- Agentes quimioterápicos: fludarabine (genera intensa linfopenia)
- Metotrexate en altas dosis
- Terapias Biológicas
 - anticuerpo monoclonal anti CD52, alemtuzumab
 - anti-TNF alfa (infiximab): asociados o no a GC
 - Anti CD20 (Rituximab): los casos reportados fueron pacientes en su mayoría con enfermedad hemato-oncológica recibiendo GC de forma concomitante.⁽¹⁰⁾

No hay consenso sobre indicar profilaxis para PCP durante el uso de estos inmunosupresores en forma aislada. Sin embargo cuando están asociados a dosis altas de GC o entre sí, podrían constituir indicación de profilaxis.

Enfermedades autoinmunes (EAI)

No existen guías publicadas acerca de profilaxis de PCP en pacientes con EAI que reciben fármacos inmunosupresores. La indicación se basará en la enfermedad subyacente, en el plan terapéutico que reciba y si asocia otros factores de riesgo de presentar PCP. El mayor riesgo de infección se ha observado en pacientes con Granulomatosis con poliangéitis y Dermatomiositis/Polimiositis (DM/PM) que asocian fibrosis pulmonar.⁽⁸⁾

Los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) constituyen un grupo de riesgo solo cuando tienen alta actividad de la enfermedad, compromiso renal y altas dosis de GC. También se ha visto riesgo aumentado de PCP en LES cuando asocia linfopenia menor a 750 células/ μL en cualquier etapa de la enfermedad. En ambas situaciones se sugiere iniciar profilaxis para PCP.⁽¹¹⁾

La Artritis reumatoide no se considera una enfermedad con alta prevalencia de PCP, por lo que el uso de Metotrexate asociado a bajas dosis de GC en esta enfermedad no requiere profilaxis.⁽¹²⁾

En cuanto al tratamiento inmunosupresor en EAI que confieren riesgo de PCP, ciertos autores recomiendan profilaxis en aquellos que reciben 20 mg día de Prednisona por 1 mes, asociado a otro fármaco inmunosupresor, principalmente citotóxicos como Ciclofosfamida. El uso de Metotrexate en monoterapia o con bajas dosis de GC no es indicación de profilaxis, se sugiere iniciar profilaxis cuando se asocia a altas dosis de GC.⁽¹²⁾

Se ha demostrado que el déficit de linfocitos totales así como el déficit de LTCD4 constituyen factores de riesgo para PCP.^(11,13) Si bien en pacientes VIH el punto de corte de LTCD4 que define riesgo de PCP está establecido en menos de 200 células/ μL , en los inmunodeprimidos no VIH el valor no está consensuado. Algunos trabajos evidencian que los pacientes que desarrollaron PCP tenían linfocitos menores a 750 células/ μL , otros definieron el riesgo según el recuento de LTCD4, aumentado el riesgo con menos de 300 células/ μL o menos de 200 células/ μL .^(11, 13)

Tumores de órgano sólido

Existen reportes de casos de PCP en pacientes con tumores de mama, pulmón, sistema nervioso central (SNC), melanoma y rhabdomyosarcoma.⁽¹⁴⁾ Sin embargo no existe suficiente evidencia que apoye el uso sistemático de quimioprofilaxis para PCP en tumores de órgano sólido.

La inclusión de GC en el plan de poliquimioterapia (PQT) se ha reconocido como factor de riesgo, principalmente en pacientes con tumores del SNC en quienes la radioterapia también aumenta de riesgo de PCP.⁽¹⁴⁾

Receptores de trasplante de células hematopoyéticas y órganos sólidos

Receptores de TOS :

Se recomienda profilaxis en todos los pacientes por 6 meses a 1 año, dependiendo del órgano trasplantado.

El riesgo es mayor en caso de trasplante de pulmón, pulmón-corazón, tratamiento inmunosupresor asociado o infecciones virales intercurrentes. La incidencia de PCP en trasplante de pulmón previo al inicio de profilaxis con TMP-SMX fue de 70-80%, actualmente se estima que se presenta entre un 10-15%.^(15,16)

Receptores de TPH

El inmunocompromiso de estos pacientes resulta del intenso régimen inmunosupresor que reciben para evitar el rechazo del injerto. El riesgo de PCP es mayor en receptores de trasplante alogénico por la mayor inmunosupresión que requieren.⁽¹⁷⁾

Las pautas internacionales establecen que en los TPH alogénico debe realizarse profilaxis para PCP por 6 meses. Ésta puede prolongarse en casos de que exista enfermedad injerto contra huésped, debido a que requerirá mayor inmunosupresión farmacológica.⁽¹⁸⁾

En receptores de trasplante autólogo, la profilaxis estaría indicada por 3 a 6 meses en pacientes con Linfoma, Mieloma Múltiple, leucemia aguda linfoblástica, aquellos que reciben altas dosis de GC, o los que se encuentren en tratamiento con Fludarabine. La profilaxis podrá prolongarse si reciben inmunosupresores.⁽¹⁹⁾

¿Con qué fármacos se realiza la profilaxis?

El Trimetoprim/Sulfametoxazol (TMP-SMX) es el fármaco de elección, siendo el único que ha demostrado mayor eficacia en comparación con placebo en estudios randomizados.⁽²⁰⁾ Su uso posee además efectividad contra otros agentes infecciosos oportunistas como Toxoplasmosis, Nocardia y Listeria.⁽²¹⁾

No existe consenso sobre cuál es el plan de administración más eficaz, probablemente debido a la falta de estudios que comparen distintos regímenes. Los planes más aceptados son 80/400 mg en forma diaria o 160/800 mg trisemanal.⁽²¹⁾

TMP-SMX tiene buena tolerancia. Sin embargo, se han descrito desde efectos adversos leves como hipersensibilidad e intolerancia gastrointestinales hasta reacciones adversas severas como síndrome de Steven Johnson, mielosupresión severa y síndrome de Dress, estando contraindicado reinstalarlo en estos casos. Se debe administrar con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática.⁽¹⁴⁾

En los casos en lo que exista hipersensibilidad al fármaco sin constituir una reacción grave puede realizarse la desensibilización y probar tolerancia. De presentar contraindicaciones absolutas o intolerancia, se deberá recurrir a tratamientos de segunda línea con menos eficacia, no disponibles en nuestro medio (Dapsona, Pentamidina, Atovaquona).^(14,22)

Con respecto a la duración del tratamiento profiláctico, este debería mantenerse mientras se encuentre presente el factor predisponente para PCP. Debe tenerse en cuenta que el estado de inmunosupresión persiste luego de la suspensión del fármaco inmunosupresor, como se ha demostrado para la Ciclofosfamida y GC a altas dosis.^(23, 24, 25) El tiempo que debe prolongarse la profilaxis de PCP luego de la suspensión del inmunosupresor no está pautado, algunos autores sugieren discontinuar la profilaxis cuando el recuento de LTCD4 se mantenga por encima de 200 células/mm por 6 meses.⁽²⁶⁾

Conclusiones

El objetivo de realizar profilaxis para PCP en pacientes inmunodeprimidos no VIH es disminuir la elevada morbimortalidad que tiene infección por PCP en este grupos de pacientes.

Salvo excepciones, como los receptores de trasplantes, no existen pautas para indicar profilaxis para PCP en los inmunodeprimidos no VIH (Tabla 12). Por lo tanto en los no trasplantados la indicación de profilaxis se valorará para cada caso clínico, valorando el riesgo de PCP en cada paciente (según el o los FR de PCP que presente) versus el riesgo de presentar efectos adversos vinculados al TMP/SMX y la tolerancia del paciente a este fármaco.

En pacientes que requieran tratamiento inmunosupresor, la indicación de profilaxis deberá definirse al inicio del tratamiento, dependiendo de la dosis y duración del tratamiento que se estime requerirá el paciente.

De todas maneras, en aquellos pacientes que presenten algún factor de riesgo para PCP pero no constituyan indicación de inicio de profilaxis, deberemos estar atentos a la aparición de un cuadro clínico sugestivo de PCP para evitar diagnósticos tardíos e iniciar el tratamiento en forma precoz. De esta forma lograremos disminuir la alta morbimortalidad que tiene la PCP en los inmunodeprimidos no VIH.

Factor de riesgo PCP		Profilaxis PCP
Trasplante	Células Hematopoyéticas	Pautado: 3-6 meses
	Órgano sólido	Pautado: 6 – 12 meses
Enfermedad oncológica	Hemato-oncológica	Sugerido: con inhibidores de LTCD4
	Tumores sólidos diseminados	Sugerido: con tumor encefálico bajo dosis alta de corticoides * Sugerido: bajo PQT con más de un fármaco que deprima la inmunidad celular
Enfermedades Autoinmunes Inflamatorias	Sistémicas y órgano específicas	No hay consenso. Definir según riesgo. <ul style="list-style-type: none"> • EAI con mayor riesgo: granulomatosis con poliangeítis, DM/PM con fibrosis pulmonar • Elevada inmunosupresión celular: asociación IS, prednisona en dosis acumulativa alta • Linfopenia y/o déficit LTCD4 • Afección pulmonar estructural • Desnutrición proteico-calórica

TABLA 1: Grupos de riesgo para PCP

LTCD4 – Linfocitos T CD4. PQT – Poliquimioterapia. EAI- enfermedades autoinmunes. PCP – Pneumocystosis pulmonar. DM/PM – Dermatomiositis/Polimiositis.

* Dosis altas de Corticoides: Dosis equivalente a \geq 20-30 mg/día de Prednisona (4 mg DXM equivalen a 25 mg prednisona)

Bibliografía

- 1- Ponce CA, Gallo M, Bustamante R, Vargas SL. Pneumocystis colonization is highly prevalent in the autopsied lungs of the general population. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 347-353.
- 2- Messiaen PE, Cuyx S, Dejagere T, Van der Hilst JC. The role of CD4-cell count as discriminatory measure to guide chemoprophylaxis against *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in human immunodeficiency virus-negative immunocompromised patients: A systematic review. *Transpl Infect Dis.* 2017; 19: e12651.
- 3- Yale SH, Limper AH. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients without acquired immunodeficiency syndrome: associated illness and prior corticosteroid therapy. *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 5-13.
- 4- Mansharamani NG, Balachandran D, Vernovsky I, Garland R, Koziel H. Peripheral blood CD4 + T-Lymphocyte counts during *Pneumocystis carinii* pneumonia in immunocompromised patients without HIV infection. *Chest* 2000; 118: 712-720.
- 5- Roux A, Canet E, Valade S, Gangneux-Robert F, Hamane S, Lafabrie A, et al. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with or without AIDS, France. *Emerg Infect Dis* 2014; 20:1490-1497
- 6- Limper AH, Offord KP, Smith TF, Martin WJ. *Pneumocystis carinii* pneumonia: differences in lung parasite number and inflammation in patients with and without AIDS. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1204-1209.
- 7- Green H, Paul M, Vidal L, Leibovici L. Prophylaxis of *Pneumocystis* pneumonia in immunocompromised non-HIV-infected patients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc* 2007; 82 (9): 1052-9.
- 8- Fillatre P, Decaux O, Jouneau S, Revest M, Arnaud G, Florence RG, et al. Incidence of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia among groups at risk in HIV-negative patients. *Am J Med* 2014; 127 (12): 1242.e11-1242.e17.
- 9- Liebling M, Rubio E, le S. Prophylaxis for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: is it a necessity in pulmonary patients on high-dose, chronic corticosteroid therapy without AIDS? *Expert Rev Respir Med* 2015; 9: 171-181.
- 10- Matin-Garrido I, Carmona EM, Specks U, Limper AH. *Pneumocystis* pneumonia in patients treated with rituximab. *Chest* 2013; 144 (1): 258-265.
- 11- Lertnawapan R, Totemchokchyakarn K, Nantiruj K, Janwityanujit S. Risk factors of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2009; 29: 491-496.
- 12- Meuli K, Chapman P, O'Donnell J, Frampton C, Stamp L. Audit of pneumocystis pneumonia in patients seen by the Christchurch Hospital rheumatology service over a 5-year period. *Intern Med J* 2007; 37:687-692.
- 13- Okafor PN, Nunes DP, Farraye FA. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in inflammatory bowel disease: when should prophylaxis be considered? *Inflamm Bowel Dis.* 2013; 19: 1764-1771.
- 14- Cooley L, Dendle C, Wolf J, Teh BW, Chen SC, Boutlis C, Thursky KA. Consensus guidelines for diagnosis, prophylaxis and management of *Pneumocystis Jirovecii* pneumonia in patients with haematological and solid malignancies. *Intern Med J* 2014; 44: 1350 – 1363.
- 15- Dauber JH, Paradis IL, Dummer JS. Infectious complications in pulmonary allograft recipients. *Clin Chest Med* 1990; 11:291-307.
- 16- Kramer MR, Stoehr C, Lewiston NJ, Starnes VA, Theodore J. Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis for *Pneumocystis carinii* infections in heart-lung and lung transplantation-hoe effective and for how long?. *Transplantation* 1992;53:586-589.
- 17- Sepkowitz, K.A. Opportunistic infections in patients without acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1098-1107.
- 18- De Castro N, Neville S, Sarfati C, Ribaud P, Derouin F, Gluckman E, et al. Occurrence of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia after allogeneic stem cell transplantation: a 6- year retrospective study. *Bone Marrow Transplant* 2005, 36: 879-883.
- 19- Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress, R, Sepkowitz, K, Storek, J, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *¿ Blood Marrow Transplant* 2009; 15: 1143-1238.

- 20- Hughes WT, Rivera GK, Schell MJ, Thornton D, Lott L. Successful intermittent chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonitis. *N Engl J Med* 1987; 316(26):1627-1632.
- 21- Green H, Paul M, Vidal L, Leibovici L: Prophylaxis of *Pneumocystis pneumonia* in immunocompromised non-HIV-infected patients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 1052-1059.
- 22- Colby C, McAfee S, Sackstein R, Finkelstein D, Fishman J, Spitzer T. A prospective randomized trial comparing the toxicity and safety of atovaquone with trimethoprim/sulfamethoxazole as *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis following autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24: 897-902.
- 23- Torres HA, Chemaly RF, Storey R, Aguilera EA, Noguera GM, Safdar A et al. Influence of type of cancer and hematopoietic stem cell transplantation on clinical presentation of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in cancer patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25:382-388.
- 24- Overgaard UM, Helweg-Larsen J. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PCP) in HIV-1-negative patients: a retrospective study 2002-2004. *Scand J Infect Dis* 2007; 39:589-595.
- 25- Slivka A, Wen PY, Shea WM, Loeffler JS. *Pneumocystis carinii* pneumonia during steroid taper in patients with primary brain tumors. *Arch Neurol* 1991; 48: 406-409.
- 26- Suryaprasad A, Stone JH. When is it safe to stop *Pneumocystis jirovecii* pneumonia prophylaxis? Insights from three cases complicating autoimmune diseases. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 1034-1039.

En el tratamiento de la Artrosis

NUEVO



SAPONIC®

Extracto de Insaponificables de Palta y Soja

*Alivia el dolor
y devuelve la movilidad*

- **Restablece** la funcionalidad articular
- **Disminuye** el dolor
- **Reduce** el consumo de AINES
- **Recupera** el movimiento y la flexibilidad
- **Retarda** la progresión de la enfermedad



1 Cápsula
x Día



Presentaciones:

Envases conteniendo 30 cápsulas.

Fórmula:

Cada cápsula contiene:

Extracto de Insaponificables de Palta 100 mg.

Extracto de Insaponificables de Soja 200 mg.

Gador

Al Cuidado de la Vida

RELVAR[®] ELLIPTA[®]

(furoato de fluticasona / vilanterol)

Primera combinación de ICS/LABA que proporciona de forma continua **24 horas de eficacia** en una dosis práctica **una vez al día** en un **dispositivo fácil de usar**, preferido por los pacientes a su inhalador actual.^{1,2,3,4}



1. Información para prescribir de Relvar[®] Ellipta[®], Furoato de Fluticasona 92 mcg/Vilanterol 22 mcg, Polvo para inhalar y Furoato de Fluticasona 184 mcg/Vilanterol 22 mcg, Polvo para inhalar. 2. Bleecker ER et al. Fluticasone furoate/vilanterol 100/25mcg compared with fluticasone furoate 100mcg in asthma: a randomized trial. JACI in Practice 2013 (in press). 3. Svedstater H et al. Ease of use of a two-strip dry powder inhaler (DPI) to deliver fluticasone furoate/vilanterol (FF/VI) and FF alone in asthma. ERS 23rd Annual Congress Barcelona, Spain, 2013. Abstract P701. 4. Woepse M et al. Qualitative assessment of a two-strip dry powder inhaler (ELLIPTATM) for COPD and asthma. EAACI. 2013.

Mayor información a disposición en el Dpto. Médico de GlaxoSmithKline Uruguay S.A. Salto 1105, Montevideo, Uruguay. Este material está destinado exclusivamente para uso profesional de los médicos. Farmacovigilancia: ante el conocimiento de un posible evento adverso con alguno de los productos de GlaxoSmithKline, comunicarse con nuestro Departamento Médico al 24198333 int 182 ó uy.farmacovigilancia@gsk.com.



Revista Uruguaya de Medicina Interna

Normas actualizadas para el envío y aceptación de trabajos

Abril 2016

Revista Uruguaya de Medicina Interna es el órgano oficial de la Sociedad de Medicina Interna del Uruguay, se trata de una publicación científica independiente, creada con el propósito de difundir la producción científica y conocimiento de calidad.

Las presentes normas están de acuerdo con los Requisitos de uniformidad para manuscritos enviados a revistas biomédicas: Redacción y preparación de la edición de una publicación biomédica. Actualizado en abril 2010. Pautas de publicación: patrocinio, autoría y responsabilidad. Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE). Versión original disponible en www.ICMJE.org. Normas de publicación de Vancouver disponible en <https://www.fisterra.com/herramientas/recursos/vancouver/>.

Secciones. En Revista Uruguaya de Medicina Interna se realizan las siguientes publicaciones

- a) Revisiones: se trata de revisiones sistemáticas y actualizadas sobre aspectos clínicos, diagnósticos o terapéuticos. Se valora la experiencia de los autores en el tema revisado. Presentarán una introducción que contenga el objetivo y la metodología usada para realizar la revisión, posteriormente el cuerpo de la misma, finalizando con la bibliografía utilizada.
- b) Casos clínicos: se trata de reportes sobre casos clínicos ya sea de enfermedades excepcionales o comunes que por algún hecho no habitual sea digna de compartir. Presentarán una introducción, el objetivo de la presentación de los casos clínicos, el reporte de los mismos, la discusión y comentarios que surgen de éstos, finalizando con la bibliografía utilizada.
- c) Trabajos originales: se trata de informes sobre investigaciones clínicas o básicas originales. Presentarán la introducción, el objetivo del trabajo, la metodología utilizada con datos sobre descripción del diseño, población y criterios de selección de ésta, intervención realizada, análisis estadístico efectuado. Los resultados se presentarán en forma clara, como texto, gráficos y/o tablas, seguido del capítulo de comentarios y conclusiones, finalizando con la bibliografía consultada. Los ensayos clínicos deben estar registrados previamente, debiéndose entregar el número de identificación de éstos.
- d) Cartas al editor: se trata de breves comunicaciones sobre notas clínicas, comunicaciones preliminares, comunicaciones en relación a trabajos ya publicados.
- e) Editorial: se trata de un documento escrito por el Comité Editorial o un invitado con información sobre el dominio temático de la revista.

Recepción de manuscritos. Los trabajos se reciben exclusivamente por correo electrónico a:

revistauruguayamedicinainterna@gmail.com. Ésta será la vía de comunicación entre el Consejo Editorial y los autores de los manuscritos presentados. El autor de contacto recibirá un correo confirmando su recepción. Se considerará como fecha de recibido cuando se cuente con toda la documentación necesaria para el análisis del manuscrito enviado.

Proceso de un manuscrito. Los trabajos recibidos serán evaluados por el Comité Editorial. Si los mismos cumplen con los requisitos de publicación y se consideran de interés para el público objetivo de la revista, se enviarán para ser arbitrados por profesionales idóneos designados por los antedichos. El arbitraje del trabajo será con la metodología de "doble ciego" y podrá ser valorado por uno o más pares, dependiendo de la complejidad y temática del mismo. Los trabajos aprobados por los árbitros serán revisados para la corrección de estilo y bibliográfica. De esta triple evaluación surgirá: I) la no aceptación II) la aceptación del artículo sin modificaciones III) la necesidad de realizar modificaciones por parte de los autores teniendo en cuenta las sugerencias realizadas. A los autores le será devuelto el manuscrito con el informe final y en caso de la situación III contarán con un plazo de hasta 30 días calendario para su devolución con las correcciones planteadas o en su defecto una nota justificando la no realización de éstas. Una vez devuelto se verificará que se hayan realizado las correcciones indicadas por los pares evaluadores, el estilo y/o las referencias bibliográficas con el fin de iniciar el proceso de diagramación y diseño. Este es el momento de la fecha de aceptación del trabajo.

Manuscrito. Se consideran partes integrantes de un manuscrito los siguientes ítems:

- a) Carta de presentación. La misma debe contener título del trabajo, ubicación sugerida dentro de las secciones que comprende la revista, declaración de que todos los autores conocen, participan y están de acuerdo con el contenido del manuscrito, declaración que el artículo no está presentado simultáneamente en otros medios ni ha sido publicado previamente, declaración que aceptan las normas de publicación de la Revista Uruguaya de Medicina Interna, declaración de que el trabajo ha sido elaborado respetando las responsabilidades éticas (ver abajo). Esta carta de presentación debe contar con la firma de todos los autores.

- b) Autores. En hoja aparte e indicando el título del trabajo debe enviarse el nombre completo de los autores en el orden en que aparecerá en la publicación, título de especialización y/o cargo académico de cada uno de ellos. Institución donde se realizó el trabajo. Si el trabajo ha sido financiado debe referirse el origen de la misma. Nombre – teléfono – correo electrónico del autor de contacto. Esta información debe estar en letra VERDANA 12, formato A4.
- c) Texto. Debe comenzar con el título del artículo, subtítulo cuando así corresponda, resumen y palabras claves (use de preferencia los términos mencionados en el Medical Subject Headings, del Index Medicus y no más de 5). Todos los datos antes indicados deben estar en idioma español e inglés. Posteriormente estará el cuerpo del artículo SIN DATOS que permitan identificar a los autores o centro donde se realizó el trabajo. Abreviaturas: Sólo se permitirán abreviaturas normalizadas. Se evitarán abreviaturas en el título y en el resumen. Cuando en el texto se emplee por primera vez una abreviatura, ésta irá entre paréntesis precedida del término completo, salvo si se trata de una unidad de medida común. Conflicto de interés: En todos los casos deberá realizarse la declaración de conflicto de interés. Reproducción de imágenes: En caso de tablas, gráficas o imágenes ya publicadas se deberá contar con autorización expresa del autor para su reproducción. En caso de estar publicadas previamente en fuentes que adopten la licencia Creative Commons cc-by-nc alcanza con detallar específicamente su autor y sitio de publicación. Agradecimientos: Cuando considere oportuno incluya en agradecimientos a aquellas personas o entidades que hayan colaborado en la realización del trabajo, pero que no cumplan los criterios de autoría. También se incluirá en los agradecimientos el apoyo financiero y los medios materiales recibidos. Bibliografía: La publicación de bibliografía deben seguir las normas de Vancouver (ver ejemplos más adelante). Esta información debe estar en letra VERDANA 12, formato A4, espacio simple.
- d) Gráficos, imágenes y tablas. Deben venir separados del texto, cada uno por separado. Las imágenes deben estar en formato JPG o GIF. De preferencia de hasta 580 píxeles (pxl.) de ancho, máximo permitido 850 píxeles (pxl.) de ancho.

Responsabilidades éticas. Los trabajos que se envían para su evaluación deben haberse elaborado respetando las recomendaciones internacionales sobre investigación clínica (Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial [www.wma.net/e/policy]) y con animales de laboratorio. Consentimiento informado: si se reproducen fotografías o datos de pacientes, éstos no deben ser identificativos del sujeto. En todos los casos, los autores deben haber obtenido el consentimiento informado escrito del paciente que autorice su publicación, reproducción y divulgación. Los autores son responsables de obtener los oportunos permisos para reproducir material (texto, tablas o figuras) publicados previamente. Estos permisos deben solicitarse tanto al autor como a la editorial que ha publicado dicho material

Bibliografía. Requisitos de uniformidad. Estilo Vancouver

Numerar consecutivamente las citas de acuerdo al orden en que se menciona por primera vez en el texto. No más de 40 citas bibliográficas. Las referencias se identificarán mediante números arábigos entre paréntesis. Si son discontinuas separarlas con comas: (2,8,11,19) y las continuas con un guión (5-7) Esta numeración será la que constará siempre en el artículo, vaya o no acompañada del nombre de los autores.

Será un elemento de evaluación las referencias a Bibliografía Nacional.

Se recomienda no citar “abstracts” “resúmenes”, observaciones no publicadas y “comunicaciones personales”. El autor debe verificar las referencias con las publicaciones originales.

Las citas deben ser en el idioma original de la referencia, para idiomas de origen no latino citar en inglés utilizando corchetes, seguido de la abreviatura de la lengua original.

Ejemplo: Chinese Society of Nuclear Medicine. [Current situation survey of national nuclear medicine of China in 2010]. Chin. J. Nucl. Med. Mol. Imaging 2010, 30, 428–429. (In Chinese).

- a) Artículo de revista:

Autor/es*. Título del artículo. Abreviatura** internacional de la revista. año; volumen (número***): página inicial-final del artículo.

*Si los autores fueran más de seis, se mencionan los seis primeros seguidos de la abreviatura et al.

**Las abreviaturas internacionales de acuerdo al Index Medicus, pueden consultarse en Journals Database de PubMed. Revistas en español en BIREME Revistas Científicas en Salud.

***El número y el mes optativo si la revista dispone de una paginación continua a lo largo del volumen. Incorporación opcional de número de identificación único de bases de datos en la referencia: La mayoría de bases de datos o documentos electrónicos incorpora un número de identificación único en cada referencia (PubMed: PMID; Cochane Library:CD;DOI), que pueden incorporarse a la referencia bibliográfica para su perfecta identificación.

Ejemplos:

Autor individual:

Ruggiero C, Cherubini A, Ble A, Bos AJ, Maggio M, Dixit VD, et al. Uric acid and inflammatory markers. Eur Heart J. 2006; 27: 1174–1181.

Organización o equipo como autor:

Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Cardiología (SEC). Comentarios a la guía ESC 2015 sobre el tratamiento de los síndromes coronarios agudos en pacientes sin elevación persistente del segmento ST. Rev Esp Cardiol; 2015.68(12): 1061-67.

Autoría individual y corporativa:

Bidondo MP, Groisman B, Gili JA, Liascovich R, Barbero P, Pingray V. Grupo de Trabajo RENAC. Estudio de prevalencia y letalidad neonatal en pacientes con anomalías congénitas seleccionadas con datos del Registro Nacional de Anomalías Congénitas de Argentina. Arch Argent Pediatr; 2015 113(4): 295-302.

Artículos sin autor:

State of aggregation. Nat Neurosci. 2011;14:399.

Artículo de revista en Internet:

Autor/es del artículo. Título del artículo. Nombre de la revista [en línea]* año

[consultado: dd/mm/aaaa]**; volumen (número): [Extensión/páginas]. Disponible en: dirección electrónica.

Ejemplo:

Pippo A, Legnani M, Mérola V, Higgle JR, Silvariño R. Empiema epidural espinal: clínica, diagnóstico y tratamiento a propósito de tres casos. Rev. Méd. Urug. [en línea]. 2015 [consultado: 16/04/2016] ; 31: 289-292. Disponible en:

http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-03902015000400009&lng=es.

b) Libros:

Autor/es. Título del libro. Edición. Lugar de publicación: Editorial; año.

La primera edición no es necesario consignarla. La edición siempre se pone en números arábigos y abreviatura: 2ª ed. Si la obra estuviera compuesta por más de un volumen, debemos citarlo a continuación del título del libro Vol. 3.

Ejemplos:

Autor individual:

Valiño J. Nefrología : una mirada desde la medicina interna. Montevideo: Cuadrado; 2012.

Autor corporativo:

Se consignan en forma desarrollada.

Organización Mundial de la Salud. Asbesto crisotilo. Ginebra: OMS; 2015.

Director(es), compilador(es) como autor:

Nigro S, Amorín D. compiladores. Conductas y trastornos alimentarios. Montevideo : Universidad de la República. Comisión Sectorial de Educación Permanente; 2013. 271 p.

Parte o capítulo de un libro:

Autor/es del capítulo. Título del capítulo. En: Director/Coordinador/Editor del libro. Título del libro. Edición. Lugar de publicación: Editorial; año. página inicial-final del capítulo.

Amorín, D. Aspectos preliminares para el abordaje psicológico de los trastornos de los comportamientos alimentarios. En: Nigro S, Amorín D. compiladores. Conductas y trastornos alimentarios. Montevideo : Universidad de la República. Comisión Sectorial de Educación Permanente; 2013. p. 13-63.

c) Congresos, conferencias y reuniones:

Autor/es de la Comunicación/Ponencia. Título de la Comunicación/Ponencia. En: Título oficial del Congreso. Lugar de Publicación: Editorial; año. página inicial-final de la comunicación/ponencia.

Ejemplo:

Misa Jalda R. Pancreatitis aguda: Relato oficial. Congreso Uruguayo de Cirugía, 61. Montevideo; 2010

d) Recursos electrónicos:

CD-ROM

Autor/es. Título [CD-ROM]. Edición. Lugar: Editorial; año.

Ejemplo:

Crestanello C ánepa F, Perrier J, editores. El diagnóstico contemporáneo en cirugía general : principios y práctica [CD-ROM]. Montevideo : Arena, 2005.

e) Monografía:

Autor/es o Director/Coordinador/Editor. Título [en línea]. Edición. Lugar de publicación: Editor; año [consultado: dd/mm/aaaa]. Disponible en: dirección electrónica.

Ejemplo:

Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations [online]. 3rd edition. Boston: Butterworths; 1990. [16/04/2016]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK201/>

f) Sitio web:

Autor/es. Título [sede Web]. Lugar de publicación: Editor; Fecha de publicación [fecha de actualización; fecha de acceso]. Dirección electrónica.

Ejemplo:

Uruguay. Dirección Nacional de Salud. Ministerio de salud Pública [sede Web]. Montevideo: MSP; 2016 [actualizada el 18 de marzo de 2016; consultado 12/04/2016]. Disponible en: <http://www.msp.gub.uy/minisite/direcci%C3%B3n-general-de-salud>

Parte de una página de un sitio o sede Web:

Título de la página [sede Web]. Lugar de publicación: Editor; Fecha de publicación [fecha de actualización/revisión; fecha de acceso]. Título de la sección [número de páginas o pantallas]. Disponible en: dirección electrónica.

Ejemplo:

Sociedad de Medicina Interna del Uruguay. Montevideo: SMIU; 2013 [actualizada el 18/03/2016; consultado 12/04/2016]. Historia. Disponible en: <http://www.medicinainterna.org.uy/institucional/historia/>

g) Base de datos en Internet:

Institución/Autor. Título [base de datos en Internet]*. Lugar de publicación: Editor; Fecha de creación, [fecha de actualización; fecha de consulta]. Disponible en: dirección electrónica.

Ejemplo:

PubMed [base de datos en Internet]. Bethesda: National Library of Medicine; 1966- [fecha de acceso 14/04/2016]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>

Publicación. Todos los artículos aceptados para su publicación pasan a ser propiedad de la Revista Uruguaya de Medicina Interna, quién adoptará la licencia atribución no comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org>) también conocida por cc-by-nc. Esta licencia permite al usuario acceder, distribuir y crear obras derivadas, siempre que de el crédito al autor. El autor no recibirá regalías ni ninguna otra compensación en efectivo por esta cesión de derechos. La Revista Uruguaya de Medicina Interna subirá al portal SciELO el artículo ya pronto, siguiendo las normativas del mismo. El Comité Editorial se reserva el derecho de decidir la fecha de publicación.

Difusión y divulgación. La Sociedad de Medicina Interna del Uruguay y la Revista Uruguaya de Medicina Interna pueden divulgar los artículos en forma parcial o total por cualquier medio impreso o electrónico, incluido internet.

Responsabilidad del contenido. El contenido de todos los artículos, opiniones o declaraciones expresadas en la Revista, reflejan los puntos de vista de los autores, son de responsabilidad exclusiva de los mismos y no representan la opinión oficial del Comité Editorial ni de la Directiva de la Sociedad de Medicina Interna del Uruguay, a menos que se lo señale expresamente.