

## Actualizaciones

*Esta sección se compone de revisiones médicas estrechamente relacionadas con el ejercicio de la profesión. Los resúmenes SIIC de Actualizaciones tienen una extensión promedio de dos páginas.*

### 1 - Trastornos Neurológicos Paraneoplásicos en Cáncer de Mama

Gatti G, Simsek S, Kurme A y colaboradores

Instituto Europeo di Oncologia, Milán, Italia; Hacettepe University Medical School, Ankara, Turquía; Pontificia Università Cattolica, Rio Grande do Sul, Brasil

[Paraneoplastic neurological disorders in breast cancer]

The Breast 12:203-207, 2003

---

*Los síndromes paraneoplásicos del sistema nervioso son las complicaciones neurológicas más raras en pacientes con cáncer. El diagnóstico correcto requiere elevado nivel de sospecha clínica.*

---

#### Introducción

Los síndromes paraneoplásicos (SPN) son las complicaciones neurológicas más raras en pacientes con cáncer. Las neoplasias extraneurológicas pueden comprometer al sistema nervioso central y periférico por extensión directa o por mecanismos indirectos, como trastornos vasculares, metabólicos, deficiencias nutricionales, efectos adversos del tratamiento o por trastornos paraneoplásicos distantes.

Inicialmente, los SPN neurológicos (SPNN) se describieron como complicaciones no metastásicas sin una etiología específica (vascular, infecciosa, metabólica o asociada con la terapia). Pueden afectar al sistema nervioso central y periférico y, si bien ocurren en una minoría de pacientes con cáncer, se acompañan de morbilidad e incapacidad considerables. Debe efectuarse el diagnóstico diferencial con otros trastornos más frecuentes asociados con el tumor o con su tratamiento. En ocasiones, el tumor primario es tan pequeño que no puede ser detectado con los procedimientos habituales y

de allí la importancia de la sospecha clínica para distinguir SPNN.

En los SPNN se conocen los trastornos inmunitarios subyacentes: ciertos antígenos del sistema nervioso que normalmente no se expresan en forma extraneural aparecen en células de diversas neoplasias. Las células del sistema inmunológico reaccionan con la producción de grandes cantidades de anticuerpos, identificables por inmunohistoquímica e inmunoelectrotransferencia en el suero de enfermos con SPNN. En el sistema nervioso, el cuerpo neuronal, cuerpos celulares, receptores de superficie, sinapsis y canales iónicos son las principales moléculas antigénicas. Los autoanticuerpos contra las células de Purkinje (llamados antiYo) se consideran un marcador de carcinoma de mama y ginecológico en pacientes con degeneración cerebelosa subaguda. La asociación entre dicho anticuerpo y cáncer ginecológico es tan fuerte que algunos grupos recomiendan la histerectomía y salpingo-ooforectomía en mujeres con mamografías normales y antiYo, aún en ausencia de signos tumorales en los estudios pelvianos.

#### Degeneración cerebelosa paraneoplásica

La degeneración cerebelosa paraneoplásica (DCP) se caracteriza por la aparición subaguda de síntomas que evolucionan rápidamente a la disfunción cerebelosa, que puede incapacitar considerablemente al enfermo. La asociación entre la DCP y cánceres ginecológicos ocultos se conoce desde 1938. A mediados de la década del ochenta, Posner encontró que los enfermos con DCP podían clasificarse según la presencia o ausencia de anticuerpos contra un antígeno de las células cerebelosas de Purkinje y de las células neoplásicas. La presencia del anticuerpo permite diferenciar la DCP de otras alteraciones neurológicas clínicamente indistinguibles en sujetos con enfermedad de Hodgkin o carcinoma pulmonar a células pequeñas.

Aunque la DCP puede aparecer en varias neoplasias, se asocia desproporcionadamente con carcinoma de pulmón a células pequeñas y con carcinoma de mama, ovario y tracto genital femenino. Las manifestaciones neurológicas pueden preceder a la detección del cáncer varios años. El inicio es relativamente brusco y los signos y síntomas reflejan disfunción cerebelosa difusa. Las alteraciones iniciales incluyen mareos, problemas visuales, náuseas, vómitos y disartria. En ocasiones pueden detectarse síntomas o signos de encefalomiелitis paraneoplásica difusa con deterioro cognitivo, parálisis bulbar y debilidad de extremidades. La DCP también puede ocurrir en combinación con neuropatía paraneoplásica periférica o síndrome miasténico de Lambert-Eaton.

El hallazgo patológico más común es la pérdida difusa de neuronas de Purkinje en la corteza cerebelosa. La gravedad y evolución de las manifestaciones neurológicas varían de un paciente a otro, pero son bastante similares en individuos con el mismo cáncer o con el mismo anticuerpo. La detección de anticuerpos antiYo en el suero o líquido cefalorraquídeo (LCR) confirma el origen paraneoplásico de la patología neurológica y obliga a buscar rápidamente el tumor,

habitualmente ginecológico o de mama. Aunque todos los tumores paraneoplásicos expresan antígeno Yo, estas proteínas también se detectan en el 20% de los cánceres de ovario de pacientes sin antiYo y sin DCP. Es de notar que, en esta última situación, el anticuerpo suele estar en bajo título. Las enfermas con antiYo deben ser sometidas de inmediato a mamografía y tomografía computada de tórax y abdomen.

#### Síndrome paraneoplásico con opsoclonía y mioclonía

El síndrome paraneoplásico con opsoclonía y mioclonía (SPNOM) consiste en movimientos atáxicos de los ojos asociados con mioclonos de cabeza, tronco y extremidades. En forma característica, el SPNMO se observa en niños con neuroblastoma, en pacientes adultos con anticuerpos antiRi (habitualmente mujeres con cáncer de mama) y en individuos con otros tumores sin antiRi (generalmente carcinoma de pulmón a células pequeñas).

Histológicamente se observan infiltrados inflamatorios leves o importantes que comprometen el tronco encefálico, cerebelo y leptomeninges, con pérdida variable de células de Purkinje.

#### Retinopatía paraneoplásica

Si bien uno de cada diez enfermos con cáncer tiene alteraciones visuales, la retinopatía paraneoplásica (RPN) es infrecuente. Fotosensibilidad, menor agudeza visual y trastornos en la visión de colores son algunas de las manifestaciones clínicas de la RPN. Los síntomas evolucionan en varios meses. El carcinoma de pulmón a células pequeñas, el cáncer ginecológico y los tumores endocrinos son las neoplasias que más frecuentemente se asocian con RPN.

El anticuerpo más común está dirigido contra la proteína del fotorreceptor (recoverina) de 23 kDa, pero se han identificado hasta 15 antígenos adicionales. La presencia de RPN parece predecir sobrevida prolongada en algunos pacientes.

#### Síndrome de hombre rígido

El síndrome del hombre rígido (SMS, *stiff-man syndrome*) se caracteriza clínicamente por rigidez que progresa de manera lenta e involucra a los músculos esqueléticos. Los criterios diagnósticos incluyen rigidez de músculos axiales; progresión lenta con afección de los músculos proximales de las extremidades inferiores y dificultad para caminar; deformaciones fijas (habitualmente lordosis) de columna; espasmos musculares superpuestos, a menudo desencadenados por estimulación externa; hallazgos nerviosos sensitivos y motores normales; estado mental normal y actividad continua de unidades motoras en reposo, en el electroencefalograma. Las mismas revierten con diazepam por vía intravenosa y se reducen considerablemente con la droga administrada por vía oral.

En pocos enfermos el SMS se asocia con cáncer, especialmente de mama. La inmunohistoquímica revela un patrón de distribución antigénica que recuerda el de las proteínas asociadas con vesículas sinápticas (sinapsina I y sinaptofisina) presentes en todas las sinapsis. En el suero y LCR de los enfermos se identifica un autoanticuerpo contra un antígeno de 128 kDa, que se expresa en alto título en el sistema nervioso central y en menor cantidad en testículos y tejidos endocrinológicos. El antígeno se identificó como anfifisina y el anticuerpo se

detecta también en otros SPNN. En mujeres con carcinoma ductal de mama se observó que la expresión del antígeno de 128 kDa se limita casi exclusivamente a las sinapsis.

#### Neuropatía paraneoplásica sensitiva y motora asociada con cáncer de mama

Los hallazgos clínicos del síndrome son heterogéneos y aparecen en varios tipos de tumor. La patogenia no se conoce. Habitualmente el paciente refiere parestesias de miembros superiores e inferiores, debilidad muscular y calambres y, en ocasiones, signos y síntomas radicales. Las modificaciones serológicas y en LCR sugieren patogenia inmune, pero en ningún caso se comprobaron anticuerpos contra elementos del sistema nervioso. Seis de las 9 enfermas descritas por Peterson y col. tuvieron neuropatía entre 2 meses antes y 8 años después de la detección del cáncer de mama. La evolución fue crónica en todas las pacientes pero la incapacidad fue mínima hasta las últimas etapas de la enfermedad. Una enferma mejoró transitoriamente con plasmaféresis, y en tres se registró mejoría con el tratamiento del cáncer. Es posible que los anticuerpos contra el asta gris posterior intervengan en la patogenia de este síndrome.

#### Discusión y conclusiones

Existe evidencia sustancial de que, en pacientes que manifiestan SPNN y autoanticuerpos positivos, los tumores crecen más lentamente y ocasionan menos metástasis en comparación con los individuos sin anticuerpos y sin síntomas paraneoplásicos. Los anticuerpos están dirigidos contra proteínas que, en situaciones normales, sólo se expresan a nivel del sistema nervioso, pero que pueden aparecer en forma extraneurológica en ciertas neoplasias, por motivos que se desconocen. Es probable que esta respuesta inmunológica se asocie también con destrucción importante del tumor, fenómeno que explicaría lo difícil que es muchas veces identificar el origen de la neoplasia. Lamentablemente, la reacción inmune también afecta a las estructuras nerviosas que expresan los antígenos en cuestión. En los SPNN la citotoxicidad de células T parece crucial. El diagnóstico correcto requiere estrecha colaboración entre el neurólogo y el oncólogo, concluyen los expertos.



Ante cualquier consulta o duda sobre los textos de esta edición, comunicarse con [atencionlector@siicsalud.com](mailto:atencionlector@siicsalud.com)

## 2 - Síndrome de Ovario Poliquístico. Un Posible Trastorno Sistémico

Balen A y Rajkowha M

The General Infirmary, Leeds; Ninewells Hospital, Dundee, Reino Unido

[Polycystic ovary syndrome - a systemic disorder?]

**Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology** 17(2):263-274, 2003

---

*La hiperinsulinemia es el trastorno metabólico más característico del síndrome de ovario poliquístico; de allí que las medicaciones tendientes a mejorar la sensibilidad a la insulina podrían ser de gran ayuda.*

---

### Introducción

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es la alteración endocrinológica más común en mujeres. Aún no existe consenso respecto de la mejor definición de la patología, pero la mayoría de los profesionales acepta que el SOP se caracteriza por presencia de ovarios poliquísticos (en la ecografía) más uno de los signos y síntomas clásicos: oligomenorrea, amenorrea, obesidad e hiperandrogenismo (acné, hirsutismo y alopecia). Las anomalías endocrinológicas consisten en elevación plasmática de testosterona, hormona luteinizante (LH) e insulina, además de los trastornos atribuibles a hiperinsulinemia, como reducción de la concentración de globulinas de unión a hormonas sexuales, intolerancia a la glucosa (IG) y dislipemia.

Se ha estimado que 20% a 33% de las mujeres en edad reproductiva tienen ovarios poliquísticos en la ecografía, pero sólo en 10% las manifestaciones son compatibles con SOP. Desde hace tiempo se conoce el riesgo a largo plazo de hiperplasia y cáncer endometrial como consecuencia de anovulación crónica y elevación continua del nivel de estrógenos sin progesterona. Además, nuevos conocimientos en trastornos metabólicos indican probable riesgo cardiovascular asociado. Obesidad y alteraciones metabólicas son factores de riesgo de patología cardíaca isquémica en la población general y también, probablemente, en mujeres con SOP.

### Resistencia a la insulina

Consiste en la menor respuesta biológica a un determinado nivel de insulina. En la población general, la resistencia a la insulina (RI), obesidad, IG, hipertensión y dislipemia son factores importantes de riesgo cardiovascular. Por otra parte, un amplio estudio poblacional prospectivo realizado en Gotemburgo en casi 1 500 mujeres de 38 a 60 años mostró que elevada razón entre circunferencia de cintura y de cadera (CCC), hipertrigliceridemia, diabetes e hipertensión son cuatro elementos esenciales de riesgo cardiovascular. La obesidad central y la elevación del nivel de triglicéridos fueron, sin embargo, los de mayor riesgo a más largo plazo, a los 20 años de seguimiento. Asimismo, dos investigaciones epidemiológicas en EE.UU. mostraron que la mortalidad cardiovascular está estrechamente relacionada con dislipemia, esencialmente

hipertrigliceridemia, y menor nivel de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc).

### Resistencia a la insulina en el SOP

En 1980 se sugirió por primera vez la existencia de una relación entre el hiperandrogenismo del SOP y la hiperinsulinemia. El nivel plasmático de insulina en respuesta a la prueba de sobrecarga con glucosa fue más alto en 8 mujeres obesas con SOP que en controles. Asimismo, se detectó correlación significativa entre la concentración basal de insulina y el nivel plasmático de testosterona y androstenediona. Posteriormente se demostró hiperinsulinemia en mujeres no obesas con SOP; el fenómeno parece indicar que el trastorno es específico de pacientes con SOP más que una alteración secundaria a la obesidad. Sin embargo, otros grupos no pudieron confirmar estos resultados. La obesidad y el SOP parecen tener un efecto sinérgico sobre el grado y la gravedad de la RI, y se observó que la sensibilidad a la insulina depende del patrón menstrual. De hecho, es más común que las mujeres no obesas con SOP y oligomenorrea tengan RI, que las pacientes con ciclos regulares.

### Otros factores de riesgo cardiovascular en enfermas con SOP

La obesidad simple se acompaña de mayores depósitos de grasa en la región glútea y femoral, mientras que en la obesidad central hay más tejido graso en abdomen. Treinta y cinco a 60% de las mujeres con SOP presenta obesidad. El hiperandrogenismo se acompaña también de adiposidad central y, por ende, mayor CCC. Este último patrón de distribución de las grasas es independiente del índice de masa corporal (IMC); está vinculado a mayor nivel de insulina y triglicéridos en plasma, y a menor concentración de HDLc. La IG y la diabetes son factores conocidos de riesgo cardiovascular; según se ha observado, 18% a 20% de las mujeres obesas con SOP tienen IG. En un estudio retrospectivo, 15% de las mujeres con SOP tenían diabetes tipo 2 en comparación con 2% de las controles. Así, el SOP es un factor de riesgo común de diabetes no insulino dependiente. La incidencia de diabetes gestacional también es mayor en las mujeres con SOP que logran concebir luego de la diatermia ovárica.

Un estudio longitudinal reveló que al cabo de 6.2 años de seguimiento promedio, el 9% de las pacientes normoglucémicas al inicio adquirió IG y el 8%, diabetes. El 54% de las que presentaban IG al inicio del estudio presentó diabetes posteriormente. Se ha sugerido que la susceptibilidad a SOP se asocia con la presencia de un número variable de secuencias repetidas (VNTR) en el gen de la insulina, por lo cual el SOP podría ser al menos en parte un trastorno heredado de la producción de insulina. También se observan diferencias según la raza: la diabetes tipo 2 y la RI son más prevalentes en las poblaciones indígenas del sur de Asia. La diabetes tipo 2 también tiene una base familiar y se hereda como rasgo genético complejo que interactúa con diversos factores ambientales desde la vida fetal.

### Marcadores de riesgo cardiovascular

El estudio Gotemburgo mostró que la prevalencia de hipertensión era tres veces más alta en mujeres de 40 a 59 años con SOP. También es mayor la incidencia de preeclampsia (12.9% versus 3.8% en la población general); la concentración de triglicéridos es tres veces

más alta y la de HDLc es 26% inferior, en comparación con controles. Sin embargo, algunos investigadores sugirieron que los trastornos lipídicos son secundarios a obesidad.

Las partículas HDL intervienen en forma crucial en el metabolismo de los lípidos y constituyen el principal marcador de riesgo cardiovascular en mujeres. Remueven el exceso de lípidos de la circulación y de los tejidos, y los transportan al hígado para su posterior excreción o transferencia a otras lipoproteínas. El colesterol es sólo uno de los componentes de las HDL, partículas que cambian constantemente de composición. En una investigación, la obesidad resultó el factor más importante asociado con hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia en mujeres con SOP y en controles. Las primeras también presentan elevación del inhibidor 1 del activador del plasminógeno (PAI-I). Los niveles plasmáticos de PAI-I se correlacionan directamente con la concentración sérica de insulina y predicen el riesgo de infarto de miocardio.

#### Seguimiento a largo plazo

Un estudio de 33 mujeres con SOP diagnosticado clínica e histológicamente les detectó riesgo 7.4 veces superior de infarto de miocardio respecto de controles comparables en edad. Las pacientes de 40 años o más tuvieron elevada prevalencia de obesidad central y mayor concentración basal de insulina. Presentaron un riesgo siete veces más alto de diabetes y el triple de prevalencia de hipertensión. Aunque las tasas de mortalidad global y cardiovascular no fueron mayores que las de los registros nacionales de mortalidad de mujeres, la proporción de enfermas con diabetes como factor contribuyente o subyacente de mortalidad fue significativamente más alto que el esperado (*odds ratio* de 3.6).

Es por ello que estas alteraciones, si bien son marcadores importantes de riesgo cardiovascular, no se asocian con elevación directa de la probabilidad de muerte.

#### Enfermedad cardíaca isquémica

En 102 mujeres sometidas a angiografía coronaria, el hirsutismo y acné fueron dos veces más comunes en las pacientes con enfermedad coronaria. Una mayor CCC se asoció con hirsutismo y con patología isquémica coronaria. El patrón adiposo anormal (de tipo androide) en combinación con manifestaciones sugestivas de hiperandrogenismo parece ser un elemento predictivo de riesgo de enfermedad isquémica. Otra investigación halló asociación independiente entre ovarios poliquísticos y la magnitud de enfermedad coronaria en mujeres de hasta 60 años sometidas a cateterización cardíaca. Las enfermas con ovarios poliquísticos presentaron más segmentos coronarios con estenosis superior al 50% respecto de las pacientes con ovarios normales. En el modelo de regresión multivariado, la extensión de la lesión coronaria se asoció de modo independiente con ovarios poliquísticos, al igual que la historia familiar de enfermedad cardíaca isquémica.

La incidencia de patología coronaria se relaciona fuertemente con arteriosclerosis de carótida; en las pacientes con SOP, la enfermedad carotídea subclínica es más frecuente.

#### Tratamiento

La obesidad y la RI, en forma aislada o en combinación, elevan el riesgo cardiovascular. La actividad física y la pérdida de peso constituyen la modalidad más fisiológica de mejorar la sensibilidad a la insulina y las

anormalidades metabólicas que se observan en el SOP. En estas enfermas, la pérdida de peso –incluso leve– mejora el perfil hormonal y la evolución reproductiva en relación con cualquiera de las formas de terapia de fertilidad.

La metformina reduce la concentración de insulina y mejora la sensibilidad a la hormona. Asimismo, el fármaco parece regularizar los ciclos menstruales y reducir el riesgo global cardiovascular. Sin embargo, se requiere mayor investigación para saber si la mejoría es atribuible al tratamiento *per se* o es secundaria a la pérdida de peso. Tampoco se conoce si el tratamiento reduce el riesgo de complicaciones a largo plazo. Es por ello que bajar de peso sigue siendo la principal medida terapéutica en mujeres con obesidad y SOP.

#### SOP en mujeres jóvenes y genética

La mayoría de los estudios que identificaron la obesidad y la RI como factores de riesgo importantes en mujeres con SOP se realizó sobre poblaciones adultas. No obstante, el SOP también puede detectarse en pacientes jóvenes. Un trabajo reciente constató elevada prevalencia de ovarios poliquísticos y anormalidades metabólicas asociadas en mujeres de 18 a 25 años. Sin embargo, en las enfermas no se comprobó hiperinsulinemia ni RI. Los hallazgos ponen de manifiesto la necesidad de realizar estudios prospectivos a largo plazo para determinar con precisión la historia natural del SOP y para conocer los factores que influyen en el riesgo de diabetes y de enfermedad cardiovascular, en etapas posteriores de la vida.

Los trabajos de ligamiento genético mostraron asociación con una variación alélica frecuente en el *locus VNTR*, en la región promotora del gen de insulina. Este *locus* se asoció con obesidad, con la secreción de insulina, con IG y con diabetes tipo 2. Las mujeres con SOP, hiperinsulinemia y ciclos anovulatorios tienen más frecuentemente el alelo de clase III.

El mayor peso al nacer se asoció con riesgo de SOP en la edad adulta; esto sugiere que tal riesgo podría originarse en etapas muy precoces del desarrollo, y estar influido por el ambiente uterino y el genotipo fetal. Paradójicamente, la RI, el hiperandrogenismo ovárico y la disfunción ovárica también han sido relacionados con bajo peso al nacer.

#### Conclusiones

Las mujeres con SOP se caracterizan por presentar RI, obesidad central y dislipemia, factores que promueven mayor riesgo de diabetes y de enfermedad cardiovascular. No obstante, los estudios de seguimiento confirmaron el riesgo de diabetes pero no la mayor probabilidad de muerte cardiovascular. Las intervenciones terapéuticas destinadas a mejorar la sensibilidad a la insulina podrían ser útiles para revertir las alteraciones clínicas y metabólicas. El SOP es una patología heterogénea cuya alteración metabólica patognomónica es la hiperinsulinemia. El aumento de la masa corporal empeora las manifestaciones clínicas y las anormalidades metabólicas. La hiperinsulinemia se correlaciona con la alteración reproductiva y con el riesgo a largo plazo de diabetes y enfermedad cardiovascular. La disminución del peso es esencial, y las drogas con capacidad de aumentar la sensibilidad a la insulina podrían ser de gran utilidad. Aún se requiere mayor investigación para comprender la genética y las diferencias raciales del SOP, concluyen los expertos.

### 3 - Infección Aguda No Complicada del Tracto Urinario en Mujeres

Fihn SD

Northwest Health Services Research and Development Center of Excellence, Veterans Affairs Puget Sound Health Care System, Seattle, EE.UU.

[Acute Uncomplicated Urinary Tract Infection in Women]

The New England Journal of Medicine 349(3): 259-266, 2003.

---

La infección urinaria baja es extremadamente frecuente en mujeres. En la mayoría de los casos, el tratamiento empírico con trimetoprima sulfametoxazol durante 3 días es la terapia de elección.

---

#### El problema clínico

La incidencia anual de infección urinaria baja (IUB) femenina es cercana al 11%, y se estima que más de la mitad de las mujeres presentará un episodio a lo largo de su vida. En la mayoría de los casos, las IUB no presentan complicaciones: no tienen signos o síntomas de infección urinaria alta ni asociación con factores que predispongan a su complicación (diabetes, embarazo, inmunosupresión, pielonefritis previa, síntomas de más de 14 días de duración o anomalías estructurales de la vía urinaria). Luego de la infección inicial, la mayor parte de las mujeres registra recurrencias esporádicas; y entre el 25% y el 50% tienen otro episodio en el transcurso del año siguiente. El 3% al 5% de las pacientes tiene IUB recidivante. *Escherichia coli* es causa del 75% al 90% de los episodios de IUB no complicada o cistitis aguda; *Staphylococcus saprophyticus* genera otro 5% a 15%, esencialmente en mujeres jóvenes; y el resto es atribuible a enterococo u otros bacilos gramnegativos aeróbicos tales como especies de *Klebsiella* y *Proteus mirabilis*.

#### Estrategias y evidencia

**Características clínicas.** La probabilidad de cistitis en una paciente con disuria, polaquiuria o hematuria macroscópica es cercana al 50%. Los síntomas compatibles con vaginitis o cervicitis reducen la probabilidad de IUB en 20%, aproximadamente.

**Factores de riesgo.** En mujeres jóvenes, el factor de riesgo más importante es el antecedente de cistitis aguda y la actividad sexual reciente. La probabilidad de cistitis aguda en las 48 horas que siguen al contacto sexual aumenta sustancialmente; el uso de agentes espermaticidas incrementa el riesgo aún más, fundamentalmente de infecciones por *E. coli* o *S.*

*saprophyticus*, independientemente de que se los emplee en combinación con diafragma o preservativo. Las enfermas con recurrencias frecuentes tienen más comúnmente antecedente familiar de cistitis y de cistitis a edad joven.

En las mujeres de edad avanzada que viven en geriátricos, el riesgo de IUB se eleva en relación con la edad, debilidad y con condiciones que comprometen el vaciado vesical y la higiene perineal (enfermedades neurológicas o demencia). La deficiencia de estrógenos es otro factor de contribución. En mujeres sanas posmenopáusicas, la actividad sexual es un elemento predictivo de menor riesgo respecto de mujeres jóvenes. Por su parte, las pacientes con diabetes tienen dos veces más riesgo de presentar IUB que las no diabéticas. Las recurrencias en pacientes ancianas tienen que ver fundamentalmente con la presencia de cistocele o incontinencia urinaria o con el antecedente de cirugía genitourinaria.

**Pruebas diagnósticas.** La piuria en el sedimento de orina tiene sensibilidad del 95%, pero especificidad relativamente escasa (71%). En cambio, la presencia de bacterias en la evaluación microscópica es menos sensible pero más específica (40% a 70% y 85% a 95%, respectivamente). Las pruebas urinarias con *dipstick* han reemplazado en gran medida a la microscopía y al cultivo de orina, ya que es un método sencillo, rápido y confiable. Su aplicabilidad es aún más alta cuando se considera, como criterio de positividad, la presencia de nitrito o de esterasa leucocitaria.

La mayoría de las pacientes con *dipstick* positivo pueden ser tratadas en forma empírica a menos que existan factores de riesgo de complicación de infección urinaria alta. El resultado negativo no descarta por completo la posibilidad de infección; en este caso, el cultivo es necesario. El estudio microbiológico también es útil para identificar organismos resistentes o inusuales en mujeres que no mejoran clínicamente o en las que recidivan 2 a 4 semanas después de completado el tratamiento.

La definición de positividad en el cultivo es importante. Si el umbral de decisión es 100 000 bacterias por ml, la especificidad es alta pero la sensibilidad es baja, de sólo 50%. En cambio, cuando se adopta un umbral de 1 000 bacterias por ml la sensibilidad se eleva sustancialmente, con reducción mínima de la especificidad. En determinados escenarios clínicos, es posible el manejo telefónico de la enferma, particularmente en ausencia de factores de riesgo o de síntomas compatibles con vaginitis o cervicitis. De lo contrario, agrega el experto, se impone la consulta médica.

**Tratamiento.** La administración de trimetoprima-sulfametoxazol (TS) durante 3 días produce curación bacteriológica (erradicación del patógeno en orina) a los 7 días en el 94% de las pacientes. Los tratamientos de mayor duración (7 a 10 días) no son más eficaces para eliminar el microorganismo ni para evitar las recidivas. En cambio, generan más efectos adversos. La terapia con dosis única es ligeramente menos eficaz que la de tres días, ya que logra la erradicación bacteriana en el 87% de los casos y se acompaña de un mejor perfil de tolerancia. La trimetoprima es igual de útil cuando se la emplea en forma aislada o en combinación con sulfametoxazol; además, puede indicarse en pacientes con alergia a sulfas. No obstante, la trimetoprima puede inducir reacciones de hipersensibilidad *per se*.

En algunas regiones, hasta un 18% de los organismos

es resistente a la combinación de TS. Sin embargo, aún cuando se anticipa un índice de resistencia del 30%, la curación clínica y microbiológica se verificará en el 80% al 85% de los casos.

La ofloxacina es igual o más eficaz que TS, con un índice de recidiva del 8% al 9% seis semanas después de terminado el tratamiento. Se estima que otras fluoroquinolonas se acompañan de la misma eficacia, pero ninguno de los agentes de esta clase debería considerarse como alternativa de primera línea por su mayor costo y su capacidad para inducir resistencia bacteriana. Cuando está contraindicada la combinación de TS, tres días de tratamiento con ciprofloxacina, levofloxacina, norfloxacina, lomefloxacina o gatifloxacina es una opción razonable. Las fluoroquinolonas son eficaces contra *S. saprophyticus*, contra la mayor parte de los uropatógenos típicos gramnegativos, y frente al 60% a 70% de los enterococos.

Si bien la resistencia a la nitrofurantoína es inferior a 5%, la droga se considera menos eficaz que TS o fluoroquinolonas contra bacilos gramnegativos aeróbicos distintos de *E. coli*. Además, no es útil en infección por especies de *Proteus* o *Pseudomonas*. Cuando se la indica durante 7 días, habitualmente induce efectos adversos gastrointestinales. Es posible que el empleo de este agente se eleve si la resistencia a las fluoroquinolonas sigue en aumento.

La fosfomicina trometamol es otra alternativa aunque menos eficaz que TS o fluoroquinolonas y no es confiable en el tratamiento de infecciones por *S. saprophyticus*. Los antibióticos beta lactámicos deberían evitarse porque es frecuente la resistencia bacteriana y se asocian con índices de curación bajos. La combinación de amoxicilina-clavulánico (AC) puede ser más útil pero habitualmente no se la utiliza por su elevado costo y por la elevada frecuencia de complicaciones gastrointestinales.

Más del 90% de las mujeres tiene mejoría sintomática dentro de las 72 horas de comenzado el tratamiento. En algunas pacientes con disuria importante, la fenazopiridina durante uno o dos días puede mejorar los síntomas. El fármaco es de venta libre, se asocia con efectos adversos gastrointestinales, cefalea, erupción cutánea y reacciones hemolíticas (en pacientes con deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa), y rara vez es causa de nefrotoxicidad.

**Pielonefritis aguda no complicada.** Algunas pacientes jóvenes, no embarazadas, con signos y síntomas de pielonefritis (fiebre, escalofríos y dolor lumbar) pueden ser tratadas de manera ambulatoria. En este caso está indicada la administración de fluoroquinolonas o TS durante 14 días. La amoxicilina oral o la combinación AC es una alternativa en las infecciones originadas por gérmenes grampositivos. Cuando las enfermas presentan otros factores de riesgo o evidencia de toxicidad sistémica, deben ser internadas para recibir, al menos inicialmente, antibióticos por vía parenteral.

**Seguimiento y evaluación.** El seguimiento rutinario, inclusive el cultivo de orina, a menudo no está indicado después del tratamiento de la cistitis. Tampoco hay indicación para solicitar estudios de imágenes o cistoscopia, a menos que exista hematuria persistente.

**Infecciones recurrentes.** Las pacientes con recidivas frecuentes y exposición a espermaticidas vaginales deberían considerar otros métodos de anticoncepción. La profilaxis continua y poscoito con antimicrobianos en dosis bajas y la automedicación intermitente son a veces eficaces para evitar las recurrencias. Sin embargo, la

profilaxis no debería iniciarse hasta que se confirme la erradicación de la infección activa con un cultivo negativo, al menos una o dos semanas después de completada la terapia.

La profilaxis continua con una única toma diaria de antibióticos es útil en mujeres con dos o más infecciones sintomáticas en 6 meses o con tres o más episodios en un año. La prevención continua con nitrofurantoína, trimetoprima (con sulfametoxazol o sin él), ciprofloxacina o norfloxacina reduce el índice de recidivas en 95% y evita la aparición de pielonefritis. La incidencia de efectos adversos varía de un esquema a otro; las manifestaciones gastrointestinales, la erupción cutánea y las vaginitis por levaduras son los más comunes.

Otra estrategia preventiva es la automedicación en el momento del inicio de los síntomas. Las mujeres con cistitis frecuentes reconocen rápidamente los síntomas y pueden comenzar el tratamiento de 3 días con TS. En ausencia de mejoría en el transcurso de las 48 a 72 horas posteriores, debe hacerse la consulta médica.

El jugo de arándano contiene proantocianidinas que parecen inhibir la unión de ciertos patógenos al epitelio urológico. Estudios aleatorizados mostraron que 200 a 750 ml por día de este jugo o las tabletas con el producto activo concentrado reducen el riesgo de cistitis recurrente en 12% a 20%. El vaciamiento vesical luego del coito no evita la IUB; tampoco lo logran las diversas estrategias de higiene perineal.

#### Áreas de incertidumbre

Entre el 10% y el 20% de las mujeres con IUB referirán un nuevo episodio en el transcurso de unos pocos meses; no se han identificado los factores relacionados con tal evolución. Aún no se conoce con precisión la eficacia de cursos cortos de tratamiento con nitrofurantoína (3 a 5 días) ni tampoco la relación entre costo y eficacia de la terapia corta con fluoroquinolonas versus TS. No obstante, la posibilidad de inducir resistencia bacteriana debe ser tenida en cuenta.

La administración de estrógenos exógenos podría evitar la cistitis recurrente al revertir la atrofia de la mucosa genitourinaria y restaurar la flora normal vaginal. Un estudio a doble ciego en 36 mujeres posmenopáusicas mostró que el tratamiento tópico con estriol se asocia con reducción significativa de las infecciones y recidivas. En cambio, no se ha podido confirmar un beneficio similar en relación con la terapia hormonal de reemplazo por vía oral.

#### Conclusiones y recomendaciones

La *Infectious Diseases Society of America* estableció que la administración de TS durante 3 días es la terapia de primera línea en IUB no complicada, con excepción de comunidades en las cuales el índice de resistencia supera el 10% a 20%. En esta situación, las fluoroquinolonas constituyen una alternativa. En la mayoría de los escenarios clínicos, la IUB puede ser tratada en forma empírica con TS. Una recomendación adicional es evitar el uso de espermaticidas. Los estudios de imágenes deben limitarse a pacientes que presentan infecciones complicadas, señala por último el experto.



Ante cualquier consulta o duda sobre los textos de esta edición, comunicarse con [atencionlector@siicsalud.com](mailto:atencionlector@siicsalud.com)

#### 4 - Anemia Durante la Gestación y Tratamiento con Hierro por Vía Intravenosa: Revisión de la Literatura

Bashiri A, Burstein E, Sheiner E y colaboradores

Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Health Sciences, Soroka University Medical Center, Beer-Sheva, Israel

[Anemia during pregnancy and treatment with intravenous iron: review of the literature]

European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology 110:2-7, 2003

---

*La anemia ferropénica es un trastorno común durante la gestación. La terapia con hierro oral suele tolerarse mal y en ocasiones es necesario el tratamiento por vía intravenosa.*

---

##### Introducción

La anemia es la disminución de la concentración de hemoglobina y del hematocrito. En mujeres no embarazadas, y durante la gestación y puerperio, se considera anemia cuando el nivel de hemoglobina está por debajo de los 12 g/dl y de los 10 g/dl, respectivamente. La *Organización Mundial de la Salud* (OMS) define anemia del embarazo cuando la hemoglobina es inferior a los 11 g/dl; el *CDC* establece un umbral de 11 g/dl durante el primero y tercer trimestre, y de 10.5 g/dl en el segundo trimestre de la gestación.

La anemia puede responder a causas hereditarias (talasemias, hemoglobinopatías, anemia hemolítica) o adquiridas. Entre las últimas, las más frecuentes son deficiencia de hierro, pérdida aguda de sangre, inflamación o neoplasia, anemia megaloblástica y aplasia medular, entre otras.

La anemia por deficiencia de hierro es un problema sanitario importante. Clínicamente se manifiesta con palidez cutánea, falta de energía y dificultad para respirar.

##### Metabolismo de los glóbulos rojos

La función principal de los eritrocitos es transportar el oxígeno desde los pulmones hacia los tejidos y el dióxido de carbono en el camino inverso. La eritropoyetina estimula a las células precursoras mieloides a formar glóbulos rojos. En el hombre, se requieren entre 20 y 25 mg de hierro por día para la síntesis de hemoglobina. La sobrevivencia normal de los eritrocitos de cercana a los 120 días; posteriormente son fagocitados por células del sistema reticuloendotelial. En ellas, la hemoglobina se degrada y el hierro se une a la transferrina, que lo devuelve a la médula ósea para la formación de nuevos eritrocitos o a depósitos tisulares para la producción de hemoglobina.

##### Absorción, metabolismo y funciones del hierro

Es un constituyente esencial de la hemoglobina y mioglobina. También interviene en la transferencia de

electrones, hidroxilación, oxigenación y proliferación celular. El metabolismo del hierro es un proceso muy dinámico; luego de su absorción en el intestino, es transportado por la transferrina a los depósitos tisulares. El índice de movilización a partir de estos últimos y su absorción están influidos por las necesidades del organismo: cuando el depósito es escaso, la absorción se eleva. Algunos elementos de la dieta también afectan la absorción y biodisponibilidad del hierro. Por ejemplo, los fitatos presentes en trigo y otros cereales, los oxalatos en arroz y los polifenoles en té y café inhiben la absorción de hierro. Cuando el aporte es adecuado, aproximadamente 25% se reserva en el sistema reticuloendotelial del hígado, bazo y médula ósea en forma de ferritina, proteína que refleja la cantidad total de hierro de depósito.

##### Deficiencia de hierro

Se produce cuando la reserva de hierro no es adecuada para la homeostasis eritropoyética normal y cuando las demandas superan el aporte. Es una de las deficiencias nutricionales más frecuentes y su prevalencia se estima en valores cercanos al 25% de la población mundial. La deficiencia de hierro puede obedecer a pérdida gastrointestinal, sangrado menstrual, fase de crecimiento rápido en infantes, hemorragia aguda y menor absorción. Las personas más susceptibles son las mujeres en edad reproductiva.

La deficiencia de hierro reconoce tres etapas. En la primera ocurre depleción del hierro de los depósitos tisulares, con lo cual la hemoglobina se mantiene en el nivel normal. La ferritina sérica y de médula ósea está reducida y, por ende, aumenta la absorción de hierro. Durante la segunda fase, la eritropoyesis se enlentece por la menor disponibilidad de hierro. La concentración de hemoglobina disminuye de manera gradual, paralelamente a la reducción de los niveles de ferritina sérica, hierro de médula ósea y hierro en plasma. Se produce un aumento de la capacidad total de fijación de hierro. Sin embargo, durante esta etapa el hematocrito se mantiene normal. Finalmente, se produce la anemia ferropénica: el nivel de ferritina y el porcentaje de saturación de la transferrina son muy bajos, hay depleción completa del hierro de depósito y el hierro sérico y hemoglobina se reducen. La capacidad total de fijación aumenta. La deficiencia de hierro se detecta en la medición de la ferritina, la saturación de transferrina y la hipocromía de los eritrocitos. La saturación de transferrina brinda una idea acerca del transporte de hierro y del hierro disponible en médula ósea. Cuando desciende por debajo de 15% a 20%, la eritropoyesis es ineficaz. La hipocromía celular es un marcador precoz y sensible de anemia ferropénica. Normalmente, señalan los autores, el porcentaje de eritrocitos hipocrómicos no supera el 2.5%.

##### Anemia y deficiencia de hierro en el embarazo

Durante la gestación, los requerimientos de hierro aumentan considerablemente y, a menos que el aporte se eleve paralelamente, se produce anemia. El volumen plasmático aumenta de manera desproporcionada respecto de la masa de eritrocitos, con lo cual se produce reducción fisiológica del hematocrito. El volumen sanguíneo se expande en 50%, lo cual se asocia con mayor incidencia de anemia, especialmente durante el segundo trimestre de la gestación. El hierro absorbido a partir de los alimentos y el metabolizado desde los depósitos tisulares suele no ser suficiente para cumplir con la mayor demanda.

El contenido corporal total de hierro de una mujer adulta es de 2 a 2.5 g y el de los depósitos es cercano a los 300 mg. La demanda de hierro durante la gestación se eleva a 1 g, la mitad se pierde obligadamente, 300 mg van al feto y placenta y otros 200 mg adicionales se eliminan por las vías naturales. La madre utiliza los restantes 500 mg cuando están disponibles; en caso contrario, se produce anemia. El agregado de hierro exógeno es casi obligado, ya que la mayor demanda rara vez puede ser cubierta sólo por la dieta.

Se estima que en el 5% de los partos hay pérdida sanguínea importante, de más de 1 litro, fenómeno que puede asociarse con morbilidad materna considerable (fatiga, mareos, depresión, infecciones, fracaso de la lactancia y mayor tiempo de internación). Una mayor susceptibilidad a infecciones, nacimiento prematuro, restricción del crecimiento intrauterino y mayor morbilidad y mortalidad fetal son algunas de las consecuencias que la anemia genera en el feto. Según la *Academia Nacional de Ciencias*, la deficiencia de hierro en la gestación se define en presencia de ferritina por debajo de los 12 ng/ml, parámetro que se considera como herramienta diagnóstica esencial.

#### Terapia férrica durante la gestación

Aunque la absorción de hierro puede ser adecuada en personas normales sin deficiencia férrica, es muy inferior cuando hay depleción o en mujeres embarazadas. El fenómeno se agrava aún más por los efectos del embarazo a nivel gastrointestinal, tales como náuseas, vómitos, trastornos de la motilidad, esofagitis por reflujo y tendencia a la aparición de hemorroides.

El aporte exógeno de hierro forma parte de los programas de salud pública y los suplementos orales son la forma más sencilla para cumplir con esta necesidad. La mayoría de las mujeres puede ser adecuadamente tratada con hierro por vía oral. Sin embargo, entre 10% y 40% no toleran esta vía de administración, esencialmente por la aparición de constipación, diarrea, dolor abdominal, náuseas y vómitos, entre otras manifestaciones. Los efectos secundarios pueden reducirse, en parte, si las tabletas se administran junto con las comidas; pero en este caso, también puede reducirse la absorción. Se ha visto que el estado férrico del recién nacido se correlaciona con el estado de la madre durante la gestación. Diversas organizaciones recomiendan proporcionar a las mujeres embarazadas un aporte de 30 mg diarios de hierro ferroso elemental durante el segundo y tercer trimestre de la gestación. Por su parte, la OMS aconseja ingestas diarias de 60 mg de hierro y 400 µg de ácido fólico en áreas donde la prevalencia de deficiencia de hierro es inferior al 20%, y dosis duplicadas en áreas con prevalencia más alta. Dosis mayores se asocian con menor absorción y mayor incidencia de efectos adversos.

#### Terapia férrica alternativa

Aún cuando las instrucciones se respeten por completo, un número importante de mujeres no responde con el aumento del nivel de hemoglobina esperado. En esta situación, o cuando los efectos secundarios son intolerables, es necesario aplicar otras vías de administración, como la intramuscular o intravenosa. Las transfusiones se reservan para casos extremos. La terapia parenteral se ha empleado en la anemia grave. Quienes más se benefician son los pacientes con insuficiencia renal crónica o que deben recibir cirugía, y las enfermas obstétricas con anemia grave que no toleran

el hierro por vía oral. Algunos investigadores sugieren que la administración de hierro por vía parenteral es la única forma eficaz de tratamiento de la anemia grave.

#### Tratamiento intramuscular e intravenoso

La primera estrategia se asocia con dolor en el sitio de inyección y eventual formación de abscesos, inconvenientes más importantes aún si se tiene en cuenta que el tratamiento requiere inyecciones repetidas. Esta vía también se relacionó con la aparición de mialgias, artralgias y enfermedad maligna. Tales problemas desaparecen con el empleo de la vía intravenosa; sin embargo, la administración de hierro dextrán se asocia con reacciones anafilácticas graves en 0.6% a 2.3% de los casos, por lo que dicha modalidad se ha dejado de usar en la mayoría de los países. La vía intravenosa también puede incrementar el riesgo de trombosis, que parece reducirse cuando se administra hidrocortisona en forma simultánea.

En los últimos años se han introducido nuevos preparados de hierro para uso intravenoso, como hierro sucrosa o hierro dextrina, formas en las cuales el hierro se une en un complejo no iónico de hierro (III), con menor toxicidad. Estas formas de hierro interactúan fuertemente con las proteínas endógenas fijadoras de hierro, con lo cual se generan productos de degradación cuya precipitación puede explicar las reacciones adversas observables con estas fórmulas.

Los autores recuerdan que el peso molecular del hierro dextrán es de más de 100 000 Da y éste es uno de los mecanismos por los que pueden generarse efectos adversos. El hierro dextrina es muy parecido al hierro dextrán en estabilidad, estructura y toxicidad, pero no induce anafilaxia ni reacciona con anticuerpos. Por el contrario, el hierro sucrosa pertenece al grupo de los complejos de peso molecular de 30 000 a 100 000 Da, con vida media de 90 minutos. Es captado esencialmente por las células del sistema reticuloendotelial del hígado así como también por la transferrina y apoferritina, bazo y médula ósea. Por ende, es rápidamente metabolizado y queda disponible para eritropoyesis. Todas estas preparaciones deben administrarse por infusión lenta. Los efectos adversos más comunes son hipotensión, calambres y náuseas. Varios grupos demostraron que la terapia por vía intravenosa produce elevación significativamente más alta de la hemoglobina que el tratamiento oral.

Un grupo comparó la eficacia y seguridad del hierro sucrosa con y sin eritropoyetina recombinante en forma adyuvante en el tratamiento de anemia resistente a hierro en 40 mujeres embarazadas. Ambos esquemas fueron eficaces, pero el primero se asoció con aumento más rápido del recuento de reticulocitos y del hematocrito.

#### Resumen

La adhesión a los tratamientos con hierro por vía oral suele ser escasa. Se estima que 30% de las mujeres tiene anemia en el puerperio y que 10% presenta anemia grave (hemoglobina por debajo de los 8 g/dl). La terapia por vía intravenosa surge como una estrategia eficaz y segura, especialmente con los preparados más nuevos, comentan finalmente los autores.



Ante cualquier consulta o duda sobre los textos de esta edición, comunicarse con [atencionlector@siicsalud.com](mailto:atencionlector@siicsalud.com)