

Expertos Invitados

● DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LA NEFROPATIA DIABETICA

Columnista Experto de SIIC

Dr. José Antonio Gimeno Orna

Facultativo Especialista en Endocrinología, Alcañiz, España

Definición

La nefropatía diabética es la afectación renal secundaria a la hiperglucemia crónica, caracterizada anatomopatológicamente por un aumento del grosor de la membrana basal glomerular y por expansión mesangial, con formación de nódulos de Kimmelstiel-Wilson.

Clínicamente se diagnostica mediante la determinación de la excreción de albúmina (EAU) en una muestra de orina, expresada en mg/g de creatinina (no es necesaria la recolección de orina de 24 horas). La clasificación es:

- Normalidad: < 30 mg/g.
- Nefropatía incipiente (microalbuminuria): 30-300 mg/g.
- Nefropatía establecida (macroalbuminuria): > 300 mg/g.

Los resultados anormales deben confirmarse en 2 de 3 muestras durante un período de 3 a 6 meses. Debe descartarse la infección urinaria.

La tasa de filtración glomerular (TFG) normal, expresada en ml/minuto • 1.73 m² de superficie corporal, es de 90-130. A nivel práctico se recomienda su cálculo mediante ecuaciones derivadas de la cifra de creatinina plasmática. La más fiable es la derivada del estudio *Modified Diet in Renal Disease* (MDRD), donde:

$$\text{TFG} = 186 \times \text{creatinina (mg/dl)}^{-1.154} \times \text{edad (años)}^{-0.203} \times 0,742 \text{ (si mujer)}$$

Aunque la EAU es la clave del diagnóstico de la nefropatía diabética, hasta un 30% de pacientes con diabetes tipo 2 y normoalbuminuria¹ pueden tener una TFG < 60 ml/min. Por ello es conveniente determinar simultáneamente la EAU y la TFG para la detección de nefropatía.

Importancia

La monitorización de la EAU es fundamental por dos motivos. En primer lugar, porque es un marcador de disfunción endotelial y de aumento de riesgo cardiovascular. La microalbuminuria duplica² el riesgo de morbimortalidad cardiovascular y la macroalbuminuria multiplica el riesgo³ por un factor de 3-4.

En nuestro estudio de cohortes, en el que se incluyeron 463 pacientes con diabetes tipo 2, la tasa de morbimortalidad cardiovascular fue de 24.6/1 000 pacientes-año entre los normoalbuminúricos, 56/1 000 entre los microalbuminúricos y 14.4/1 000 en los pacientes con macroalbuminuria;⁴ en el análisis multivariado la EAU fue el principal predictor de eventos vasculares, con un índice de riesgo (HR) de 1.9 para la microalbuminuria y un HR de 4.1 para la macroalbuminuria.

En segundo lugar, es un marcador de riesgo de evolución a enfermedad renal terminal. En la fase de microalbuminuria la TFG se mantiene estable, pero tras la aparición de macroalbuminuria se produce una declinación progresiva de la TFG, hasta llegar a la insuficiencia renal terminal. La pérdida de TFG es también en sí misma predictiva de aparición de eventos vasculares.⁵

Recientemente describimos en nuestra población que la disfunción renal leve es capaz de predecir

la aparición de eventos cardiovasculares,⁶ por lo que enfatizamos la necesidad de monitorizar la función renal del paciente con diabetes tipo 2.

Debido a ello es conveniente el cribado sistemático de enfermedad coronaria⁷ ante un incremento de la EAU.

Historia natural

Está muy bien delimitada en la diabetes tipo 1, porque se conoce de forma precisa el momento del diagnóstico de la enfermedad.⁷ La tasa de incidencia de microalbuminuria es de 20-40/1 000 pacientes-año, a partir generalmente de los 5 años de evolución de la diabetes, con una incidencia acumulada a los 20-30 años de hasta un 50%. Entre 40% y 80% de los pacientes microalbuminúricos pueden progresar a proteinuria, lo que da una incidencia acumulada de nefropatía establecida de 15%-40% tras 20-30 años de evolución; no obstante, la fase de microalbuminuria es reversible, y en estudios recientes se describieron remisiones a normoalbuminuria en más de 50% de los pacientes.⁸ A partir de la aparición de proteinuria, sin tratamiento, la TFG desciende progresivamente a un ritmo de 12-15 ml/minuto y año. Esto se compara de modo claramente desfavorable con el descenso "fisiológico" esperable con la edad de 1 ml/minuto y año a partir de los 50 años de edad.

La historia natural en la diabetes tipo 2 es más confusa, ya que no se sabe con precisión el momento del diagnóstico de la diabetes y se trata de pacientes con mayor edad y mayor prevalencia de hipertensión arterial (HTA).

Recientemente se publicaron datos del *UK Prospective Diabetes Study* (UKPDS), con seguimiento de 10 años,⁹ que demuestran una tasa de progresión de 20-30/1 000 pacientes-año de un estadio al siguiente de nefropatía.

Diagnóstico

Detección sistemática: Debe hacerse desde el diagnóstico en la diabetes tipo 2 y a partir de los 5 años del diagnóstico en la diabetes tipo 1 (opcionalmente antes si hay mal control metabólico).⁷ Si la microalbuminuria es negativa, debe repetirse anualmente.

Diagnóstico diferencial: En estudios de biopsia hay una correlación aceptable entre la intensidad de las lesiones anatomopatológicas y las cifras de EAU y TFG. No obstante, puede haber solapamientos, con pacientes normoalbuminúricos que presentan ya lesiones avanzadas.

Las indicaciones de biopsia⁷ para descartar otras nefropatías son limitadas:

Diabetes tipo 1: Prácticamente todo diabético tipo 1 con nefropatía diabética tendrá algún grado de retinopatía. Por ello se planteará la realización de biopsia ante la aparición de proteinuria o deterioro rápido de la TFG en pacientes con evolución de la diabetes de < 10 años y sin retinopatía.

Diabetes tipo 2: En un 30% de los casos podemos encontrar proteinuria sin retinopatía. En estos casos, la probabilidad de encontrar nefropatía diabética o no diabética mediante biopsia es de aproximadamente 50%. El diagnóstico alternativo más frecuente es nefroesclerosis hipertensiva. Podría solicitarse una biopsia en presencia de proteinuria superior a 2 gramos en 24 horas en ausencia de retinopatía, ya que esta combinación alcanzaría un valor predictivo positivo de 94% para nefropatía no diabética.¹⁰

En 20% de los pacientes con diabetes tipo 2, especialmente con afección vascular generalizada, puede haber estenosis de la arteria renal por aterosclerosis. Deberemos sospecharlo y confirmarlo con angiografía⁷ ante un incremento de creatinina superior al 50% al introducir inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de la angiotensina 2 (ARA2).

Factores de riesgo

Los factores de riesgo identificados en estudios epidemiológicos⁷ para aparición y progresión de la nefropatía se resumen en la tabla 1. Los más consistentes son la hiperglucemia (sobre todo en fases iniciales) y la hipertensión (en fases avanzadas). En pacientes con diabetes tipo 2 con proteinuria, la progresión de la enfermedad es mayor en presencia de retinopatía.¹⁰ El grado de proteinuria (sobre todo de más de 3 gramos en 24 horas) es un poderoso predictor de eventos vasculares¹¹ y de deterioro rápido de la TFG.¹²

Tabla 1. Importancia de los distintos factores de riesgo para la aparición y progresión de la nefropatía diabética

FACTOR	NORMO A MICRO	MICRO A MACRO	INSUF. RENAL
Hiper glucemia	+++	++	++
Hipertensión	+	++	+++
Dislipemia	+	+	+
Tabaquismo	+	+	+
Retinopatía	+	+	+ (en DM 2)
Grado proteínuria			+++

Tratamiento

Los objetivos son reducir el riesgo de morbimortalidad cardiovascular y preservar la función renal.

Tratamiento de la hiperglucemia

Pasaje de normoalbuminuria a microalbuminuria: Hay evidencia contrastada en estudios de intervención en diabetes tipo 1¹³ y diabetes tipo 2¹⁴ de que el descenso de los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) a menos de 7% frena la aparición de microalbuminuria, con reducciones de riesgo de un 30% a un 40%.

Progresión: También se describió la eficacia del control glucémico para evitar el paso de microalbuminuria a macroalbuminuria.¹⁵ En un estudio con biopsia renal de pacientes con diabetes tipo 1 y nefropatía establecida, antes y 10 años después del trasplante de páncreas, se describió la reversibilidad de las lesiones¹⁶ mediante el mantenimiento de la euglucemia (HbA_{1c} < 6%).

Recomendación: Objetivo de HbA_{1c} < 7% (o menos, si es posible).

Tratamiento de la hipertensión

Pasaje de normoalbuminuria a microalbuminuria: En la diabetes tipo 1 suele haber presión arterial (PA) normal antes de la aparición de microalbuminuria; no obstante, con monitorización ambulatoria de presión arterial (MAPA), puede detectarse que una presión arterial sistólica (PAS) nocturna anormalmente elevada aumenta el riesgo de evolución a microalbuminuria.¹⁷ En la diabetes tipo 2, el UKPDS¹⁸ comunicó una reducción de riesgo de un 30% mediante un control de PA intensivo (144/82 mm Hg vs. 154/87 mm Hg).

Progresión: En pacientes con nefropatía establecida, la reducción de la presión arterial es la intervención más eficaz para lograr frenar la evolución a insuficiencia renal terminal.

Independientemente del agente usado, el tratamiento hipotensivo puede conseguir enlentecer la declinación de la TFG hasta 6 ml/min y año (frente al esperado de 12-15 ml/min sin tratamiento).

Respecto de cuál es la cifra óptima de PA para lograr máxima protección renal, en el estudio ABCD¹⁹ se aleatorizaron pacientes con diabetes tipo 2 a tratamiento intensivo *versus* moderado, con cifras de aproximadamente 130/80 mm Hg *versus* 140/85 mmHg; no hubo diferencias entre ambos grupos en el pasaje de microalbuminuria a macroalbuminuria o en la declinación de la TFG, pero los pacientes aleatorizados a tratamiento intensivo tuvieron menor mortalidad.

Recomendación: Objetivo de PA < 130/80 mm Hg.

Tratamiento con IECA o con ARA2

Pasaje de normoalbuminuria a microalbuminuria: En un estudio reciente (BENEDICT) se demostró, en pacientes con diabetes tipo 2 hipertensos,²⁰ que el tratamiento con trandolapril reduce en un 50% la incidencia de microalbuminuria: 17/1 000 pacientes-año *versus* 30/1 000 con placebo o verapamilo.

Progresión: También se comprobaron, en sujetos con diabetes tipo 1²¹ y tipo 2,²² reducciones de riesgo de casi un 70% de progresión de la microalbuminuria a proteinuria. En diabéticos tipo 1 y tipo 2 con nefropatía establecida, el tratamiento con IECA²³ y ARA2,²⁴⁻²⁵ demostró un moderado efecto renoprotector adicional, a igualdad de control de la PA, de 1.5 ml/min y año. El efecto de los IECA y los ARA2 fue similar en el estudio DETAIL,²⁶ por lo que pueden usarse indistintamente.

Recomendación: Utilización de IECA o ARA 2 en todo paciente diabético tipo 1 o tipo 2 con

aumento de la EAU, incluso si la PA es normal. Dados los resultados del estudio BENEDICT, puede ser razonable usarlos también como primer escalón del tratamiento hipotensivo en pacientes con normoalbuminuria.

No obstante, se debe tener en cuenta que es más importante conseguir los objetivos de PA < 130/80 mm Hg que el agente usado. Particularmente en los pacientes proteinúricos será necesario combinar 3 o 4 agentes en forma escalonada. La estrategia propuesta es:

1) IECA o ARA2;

2) diurético: tiazida (TFG > 30 ml/min) o furosemida (TFG < 30 ml/min o hiperpotasemia), puede ser necesario administrar furosemida en dosis altas y divididas para lograr un efecto hipotensor adecuado;

3) betabloqueante: especialmente indicado ante cardiopatía isquémica, puede darse preferencia al carvedilol por ser metabólicamente neutro;

4) Antagonista del calcio: aunque los no dihidropiridínicos pueden tener mayor efecto antiproteinúrico, su efecto cronotrópico negativo puede ser perjudicial en pacientes tratados con betabloqueantes. Por ello en general se usan más los dihidropiridínicos de larga acción, como amlodipina y felodipina;

5) hay datos de que puede aumentarse la eficacia antiproteinúrica mediante un bloqueo más completo del sistema renina-angiotensina. En pacientes con nefropatía no diabética, el estudio COOPERATE²⁷ demostró que la combinación de IECA + ARA2 fue más eficaz que ambos agentes por separado para prevenir el deterioro de la función renal; en pacientes diabéticos los datos son aun escasos pero prometedores.²⁸ Podría plantearse la administración conjunta de ambos agentes en pacientes con falta de respuesta de reducción de la proteinuria con sólo uno de ellos.

Más preliminar es la posible utilidad de la adición de espirolactona (25 mg/día) a pacientes con aumento de los niveles de aldosterona tras la instauración de tratamiento con IECA.²⁹ Aunque parece un tratamiento eficaz y seguro es pronto todavía para hacer recomendaciones sobre su utilización.

Tratamiento hipolipemiante

Los datos acerca del efecto del tratamiento hipolipemiante sobre la afección renal son limitados. En un metaanálisis³⁰ se concluyó que el tratamiento hipolipemiante podía conferir un efecto protector de la declinación de la TFG de 2 ml/min y año. No obstante, dadas las contundentes evidencias de la reducción del riesgo vascular con estatinas³¹ y considerando el gran riesgo absoluto de los pacientes con nefropatía, puede decirse que prácticamente todo paciente diabético con nefropatía precisa tratamiento hipolipemiante. En nuestra población de pacientes con diabetes tipo 2 hemos constatado que los pacientes con microalbuminuria tenían un riesgo vascular semejante al de pacientes con enfermedad cardiovascular establecida,³² considerados de muy alto riesgo en las últimas guías del *National Cholesterol Education Program (NCEP)*.³³

Recomendación: Objetivo para el colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc) < 100 mg/dl (considerar LDLc < 70 mg/dl, dada la frecuente coexistencia en estos pacientes de macroangiopatía clínica o subclínica y su alto riesgo de eventos vasculares).

Suspensión del hábito de fumar

Tratamiento de la anemia

Se recomienda comenzar eritropoyetina cuando la hemoglobina es < 11 g/dl, con el objetivo de lograr 12-13 g/dl.

Uso de ácido acetil salicílico

La antiagregación en pacientes con diabetes es probablemente un tema en evolución. El estudio CAPRIE,³⁴ en pacientes de prevención secundaria, demostró que la disminución de riesgo del 13% en pacientes diabéticos aleatorizados a clopidogrel *versus* ácido acetil salicílico (AAS) era significativa dado su elevado riesgo absoluto.

Aunque en la actualidad la recomendación de la *American Diabetes Association (ADA)*, con nivel de evidencia A, es el uso de AAS en pacientes con diabetes y enfermedad cardiovascular (prevención secundaria) o diabetes y algún factor de riesgo adicional (prevención primaria) si no hay contraindicaciones, deja abierta la posibilidad de la administración de clopidogrel en subgrupos de pacientes con muy alto riesgo.³⁵

Tratamiento dietético

Aunque el tratamiento con una dieta baja en proteínas puede tener cierto efecto beneficioso sobre la declinación de la TFG (aproximadamente preservación de 0.5 ml/minuto y año), dado el riesgo de desnutrición de pacientes con insuficiencia renal crónica sólo se recomienda restricción moderada del consumo proteico (0.8 g/kg/día).

Conclusión

Según las recomendaciones de la ADA, hay nivel de evidencia A para recomendar en pacientes con nefropatía: optimización del control de la glucosa, optimización del control de la PA y uso de IECA o ARA2.³⁵

Como es evidente, deben implementarse simultáneamente todas las medidas anteriores, ya que lo más eficaz es un abordaje multifactorial, como demostró el estudio STENO,³⁶ en él se consiguió reducir el riesgo de eventos vasculares y de evolución a macroalbuminuria en más de un 50%-60% en pacientes con microalbuminuria mediante el control agresivo de todos los factores de riesgo vascular, similar al propuesto.

Como conclusión podemos decir que la nefropatía diabética es una situación de alto riesgo que requiere una actuación simultánea y agresiva sobre todos los factores de riesgo vascular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kramer HJ, Nguyen QD, Curhan G, Hsu CY. Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2003; 289:3273-7.
2. Dinneen SF, Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non insulin dependent diabetes mellitus. A systematic overview of the literature. *Arch Intern Med* 1997; 157:1413-8.
3. Valmadrid CT, Klein R, Moss SE, Klein BE. The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older onset diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2000; 160:1093-100.
4. Gimeno Orna JA, Boned Juliani B, Lou Arnal LM, Castro Alonso FJ. Microalbuminuria and clinic proteinuria as the main predictive factors of cardiovascular morbidity and mortality in patients with type 2 diabetes. *Rev Clin Esp* 2003; 203:526-31.
5. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, Bosch J, Yusuf S. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001; 134:629-36.
6. Gimeno Orna JA, Lou Arnal LM, Boned Juliani B, Molinero Herguedas E. Mild renal insufficiency as a cardiovascular risk factor in non-proteinuric type II diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 64:191-9.
7. Gross JL, De Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care* 2005; 28:164-76.
8. Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, Finkelstein DM, Warram JH, Krolewski AS. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348:2285-93.
9. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003; 63:225-32.
10. Wong TY, Choi PC, Szeto CC y col. Renal outcome in type 2 diabetic patients with or without coexisting nondiabetic nephropathies. *Diabetes Care* 2002; 25:900-5.
11. De Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH y col. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation* 2004; 110:921-7.
12. De Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH y col. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. *Kidney Int* 2004; 65:2309-20.
13. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329:977-86.
14. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352:837-53.
15. Levin SR, Coburn JW, Abirra C y col. Effect of intensive glycemic control on microalbuminuria in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23:1478-85.
16. Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE, Goetz FC, Mauer M. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med* 1998; 339:69-75.
17. Lurbe E, Redon J, Kesani A y col. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2002; 347:797-805.
18. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317:703-13.
19. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23(Suppl. 2):B-54-64.
20. Ruggenenti P, Fassì A, Ilieva AP y col. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004; 351:1941-51.
21. Viberti G, Mogensen CE, Groop LC, Pauls JF. Effect of captopril on progression to clinical proteinuria in patients with insulin dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. *JAMA* 1994; 271:275-9.
22. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J y col. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345:870-8.
23. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic

- nephropathy: the Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329:1456-62.
24. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D y col. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345:861-9.
25. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR y col. Renoprotective effect of the angiotensin receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345:851-60.
26. Barnett AH, Bain SC, Bouter P y col. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004; 351:1952-61.
27. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361:117-24.
28. Rossing K, Jacobsen P, Pietraszek L, Parving HH. Renoprotective effects of adding angiotensin II receptor blocker to maximal recommended doses of ACE inhibitor in diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2003; 26:2268-74.
29. Sato A, Hayashi K, Naruse M, Saruta T. Effectiveness of adosterone blockade in patients with diabetic nephropathy. *Hypertension* 2003; 41:64-8.
30. Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int* 2001; 59:260-9.
31. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN y col. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364:685-96.
32. Gimeno Orna JA, Molinero Herguedas E, Sánchez Vaño R, Lou Arnal LM, Boned Julián B, Castro Alonso FJ. Microalbuminuria presents the same vascular risk as overt CVD in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2006; 74:103-9.
33. Grundy SM, Cleeman JI, Merz NB y col. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004; 110:227-39.
34. Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002; 90:625-8.
35. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(Suppl. 1):S4-S36.
36. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GU, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348:383-93.

● DIAGNOSTICO DEL SINDROME ASPIRATIVO RECURRENTE Y REFLUJO GASTROESOFAGICO EN ENFERMOS CON PROCESOS RESPIRATORIOS DE REPETICION EN LA EDAD PEDIATRICA



Columnista Experto de SIIC
Dr. Antonio Salcedo Posadas

Jefe de la Sección de Neumología Pediátrica. Coordinador de la unidad de control y seguimiento de enfermedad pulmonar crónica secundaria a patología neonatal, Madrid, España

El síndrome aspirativo recurrente (SAR) y el reflujo gastroesofágico (RGE) asociados o no producen enfermedades respiratorias crónicas o recurrentes, que son mucho más frecuentes de lo que se cree y además son difíciles de diagnosticar puesto que tienen una clínica muy variable y no existen criterios diagnósticos específicos. El reflejo laríngeo, el reflejo de la tos, el aclaramiento mucociliar y la acción de los macrófagos alveolares son los principales mecanismos protectores ante las aspiraciones recurrentes, y cuando éstos fallan se produce el paso del contenido oral o esofagogástrico a las vías aéreas produciendo síntomas y signos diversos. La aspiración con efecto directo sobre la vía aérea y el mecanismo reflejo por afectación del esófago inferior o de la vía aérea con estímulo de diversos receptores son los mecanismos de producción de enfermedad respiratoria en el RGE. Además, se puede favorecer el reflujo en enfermos con patología respiratoria crónica por la hiperinsuflación debido al aplanamiento diafragmático y cambios en la presión intraabdominal o por la fisioterapia respiratoria o la medicación (teofilinas). Estos procesos pueden presentarse en niños sin enfermedad previa, prematuros, lactantes con patología subyacente tipo displasia broncopulmonar, cardiopatía congénita o fístula traqueoesofágica o enfermos neurológicos o neuromusculares, al igual que en individuos con otros factores predisponentes que analizaremos más adelante. Es necesario, por lo tanto, diseñar un protocolo diagnóstico perfectamente estandarizado que minimice las importantes secuelas que en muchas ocasiones producen las microaspiraciones repetidas y el RGE en el aparato respiratorio y que impida la realización de pruebas diagnósticas excesivas.

Manifestaciones clínicas

En el síndrome aspirativo recurrente las manifestaciones clínicas dependerán de la patología subyacente que predisponga a aspiración (tabla 1). Dichas manifestaciones pueden estar producidas por alteración de los mecanismos protectores, por la recurrencia de la aspiración, y por la cantidad y características de la sustancia aspirada. Es importante reseñar que la clínica es a veces silente y en otros casos se favorece la hiperreactividad bronquial y síntomas y signos de obstrucción bronquial crónica.

Tabla 1. Causas predisponentes para el síndrome aspirativo recurrente.

Causas anatómicas- Deformidades faciales- Fisura palatina- Hendidura laringea- Fístula traqueoesofágica- Anillo vascular- Afección esofágica (acalasia, esclerodermia, dermatomiositis)- Reflujo gastroesofágico *Causas mecánicas*- Traqueotomía- Sonda nasointestinal- Tubo endotraqueal- Tumores
Causas neurológicas- Coma- Parálisis cerebral- Aumento de la presión intracaneal - Hidrocefalia- Disautonomía- Prematuridad (causa neurológica madurativa)
Enfermedades neuromusculares- Alteraciones deglutorias (inmadurez, secundaria)- Distrofia muscular- Enfermedad de Werdnig-Hoffmann- Miastenia gravis- Síndrome de Guillain-Barré- Parálisis de cuerdas vocales
Otras- Traumatismos en vía aérea- Higiene oral deficiente- Senectud

Los signos o síntomas del SAR estarán relacionados con la cantidad de material que obstruye la vía aérea (fracaso respiratorio agudo, atelectasia, hiperinsuflación, tos y sibilancias, estridor, apnea, laringoespasma), con la capacidad de afección química por las características del vertido (laringitis o laringoespasma, traqueobronquitis, bronquiolitis, infiltrados neumónicos-pulmón crónico, tos y sibilancias, apnea) o con la facilidad de producir infecciones secundarias (neumonía, bronconeumonía, absceso pulmonar, derrame pleural o empiema, y bronquiectasias).¹⁻³ En un estudio realizado recientemente, 13.4% de lactantes menores de 1 año sin enfermedad de base y nacidos a término referidos para evaluación por vómitos o síntomas respiratorios presentaban alteración de la deglución evaluada mediante videofluoroscopia, en comparación con 25% a 73% si los pacientes analizados presentaban factores predisponentes. De ese 13.4% con alteraciones en la deglución, 76.2% tenían RGE.⁴ Otro signo de incoordinación de la deglución durante la fase faríngea es el reflujo nasal causado por el escaso control de la elevación del paladar blando, detectado por ruidos nasales durante la ingesta o inmediatos a ella. La falta de coordinación deglución-respiración puede ocasionar problemas deglutorios incluso en niños "sanos" si ingieren mucho líquido de golpe, si presentan inmadurez neuromuscular de esa zona o por alteraciones locales anatómicas como laringomalacia o edema de cuerdas vocales secundario a RGE. Usualmente, al año de edad mejoran los problemas deglutorios, aunque en algunos casos puede ser necesaria una intervención nutricional.⁴⁻⁶ La aspiración recurrente de saliva es muy frecuente en enfermos neurológicos y el diagnóstico se realiza mediante salivagrama isotópico⁷ o mediante instilación oral de azul de metileno y observación broncoscópica.⁸ El reflujo gastroesofágico en el lactante es muy frecuente y habitualmente es autolimitado y no produce daño, siendo una variante fisiológica de lo normal. En raras ocasiones el RGE se complica con vómitos recurrentes, escasa ganancia ponderal, disfagia, dolor abdominal o subesternal, esofagitis y enfermedad respiratoria; puede asociarse a apnea-bradicardia, episodios amenazantes para la vida, estridor, laringomalacia, tos crónica y sibilancias, asma, neumonía, atelectasia, bronquiectasias, fibrosis pulmonar y bronquiolitis obliterante. No se conoce la verdadera prevalencia de RGE en niños con asma y se detectó que 50% a 60% de niños (60% a 80% de adultos) con asma persistente que no responden adecuadamente a la terapia antiasmática presentan una medición del pH alterada. Tampoco está claro si la causa inicial es el reflujo o el asma.⁹⁻¹² Por otro lado, hasta 60% de los pacientes asmáticos mejoran su sintomatología y reducen su terapia broncodilatadora o antiinflamatoria tras tratamiento antirreflujo.¹³ Alteraciones en la voz, odinofagia, tos crónica, estridor y sensación de globo en la vía alta pueden ser debidos a RGE.¹⁴ Pacientes con laringotraqueitis recurrente pueden tener reflujo gastrofaringeo,¹⁵ lo que también puede ocurrir en enfermos con laringomalacia.¹⁶ Puede también existir relación entre RGE y estenosis subglótica y nódulos de cuerdas vocales.¹⁷ En todos estos casos se debe hacer laringoscopia y medición del pH de dos canales. También se ha reseñado que la aspiración recurrente asociada o no a RGE es la causa más frecuente de producción de neumonías de repetición en niños.¹⁸ A pesar de todos estos datos, todavía existe controversia sobre la relación entre reflujo gastroesofágico y enfermedad respiratoria recurrente o crónica.^{19,20}

Diagnóstico

El diagnóstico de RGE es fácil, pero no ocurre lo mismo con el diagnóstico del síndrome aspirativo recurrente. Además, aun cuando diagnostiquemos una u otra entidad puede ser difícil relacionar microaspiración y afección respiratoria o demostrar que el RGE es la causa de la sintomatología respiratoria de nuestro paciente. Por ello, antes de considerar el RGE o el SAR como causa de neumonías de repetición u otra enfermedad respiratoria es necesario descartar anomalías anatómicas, aspiración por alteración en la deglución, presencia de cuerpo extraño, fibrosis quística o inmunodeficiencias. Las pruebas diagnósticas pueden tener baja sensibilidad, ya que pueden no detectar aspiración en el momento en que se hace la prueba, aunque el fenómeno aspirativo exista en realidad. Además puede haber también baja especificidad. En muchas ocasiones la prueba positiva no implica que la microaspiración sea la causa de la enfermedad pulmonar o que el RGE sea la causa de la aspiración o de la clínica respiratoria. Es difícil por lo tanto diferenciar alteraciones en la deglución, microaspiraciones y RGE, ya que todas ellas pueden ser independientes y la presencia de una no implica la existencia de alguna de las otras. Además, como ya se comentó previamente, la presencia de alguna de ellas no indica que la afección respiratoria sea su causa. Antes de hacer diferentes pruebas complementarias es necesaria la realización de una historia clínica exhaustiva y bien dirigida, aunque existen autores que opinan que la historia clínica es poco fiable para la aproximación diagnóstica a este tipo de enfermedades, sobre todo en el caso de RGE y aspiración silente.²¹ No obstante, en primer lugar se deben reseñar los factores predisponentes, si éstos existen; detallar los síntomas principales y su relación con la alimentación y la deglución (anatomía, función motora y sensorial) o con la postura; dificultad al succionar o al tragar; presencia de atragantamiento, vómitos, regurgitaciones, dolor abdominal o irritabilidad en el lactante; existencia de epigastralgia o disfagia en el niño mayor, o asociación a sintomatología respiratoria como presencia de tos y sibilancias sobre todo con el decúbito o por la noche. La presencia de tos crónica nos debe hacer pensar sobre todo en asma, goteo posnasal y RGE con microaspiración (reflujo) o sin microaspiración (reflejo).²² Es de interés recordar que la tos no puede utilizarse como signo clínico de aspiración en el prematuro, ya que el reflejo puede estar ausente a esa edad. La exploración clínica evalúa las vías respiratoria y digestiva altas, la presencia o no del reflejo nauseoso ante la estimulación, y la existencia de aumento de saliva y secreciones. La exploración del aparato respiratorio variará dependiendo de la sintomatología y patología subyacentes. Las pruebas complementarias a realizar dependerán de la sospecha clínica y es preciso reseñar el beneficio de unas u otras en relación con su sensibilidad y especificidad.

Radiografía de tórax: puede presentar patrones radiológicos muy diversos o ser normal hasta en 14% de casos; en los enfermos neurológicos predomina la afección de bases y segmento posterior de lóbulo superior derecho.

TAC de tórax: habitualmente es innecesaria esta prueba de imagen, salvo en el caso de sospecha de neumonía lipoidea o para ver las lesiones que han podido producir aspiraciones repetidas, que contrastan en muchas ocasiones con la radiología convencional sin gran afección.

Tránsito gastrointestinal superior: es una prueba poco sensible para detectar aspiración y RGE, ya que existen muchos falsos negativos en relación con el tiempo corto de exploración. Es además poco específica, con aumento de falsos positivos al existir reflujos fisiológicos que no producen patología. Sí es, en cambio, fundamental para detectar alteraciones anatómicas y para estudios previos a cirugía.²³ Es importante resaltar por lo tanto que la observación de aspiración durante el estudio esofagogástrico no debe ser considerada diagnóstica de síndrome aspirativo recurrente, es importante valorar el contexto clínico y los resultados de otras pruebas complementarias.

*Gammagrafía con tecnecio** (milk scan): es una prueba excesivamente costosa y poco sensible, aunque más que el esofagograma, para aspiración y RGE, ya que su negatividad no excluye la presencia de patología. La variación que existe en la sensibilidad es debida a la variabilidad en las técnicas y al tipo de población estudiada. La especificidad es algo más elevada para el diagnóstico de RGE en comparación con la medición del pH. Es útil para medir el vaciado gástrico, aunque no detecta anomalías anatómicas.^{2,23}

Medición del pH de 12-24 h: es una técnica válida y sensible para el diagnóstico de reflujo ácido (sensibilidad: 92%), pero no para aspiración recurrente. La especificidad para detectar RGE es baja (69%) ya que detecta episodios en pacientes sin enfermedad. Puede tener baja reproducibilidad, que se debe tener en cuenta al interpretar los resultados.²⁴ La ausencia de reflujo no descarta aspiración, aunque su presencia no implica síndrome aspirativo en sí. El RGE puede también causar

neumonías de repetición con pH normal; en estos casos hay que descartar síndrome aspirativo recurrente mediante fibrobroncoscopia con LBA y evaluación del índice de macrófagos alveolares, gammagrafía y estudio de los mecanismos deglutorios.²³ La adición de monitorización del pH faríngeo o esofágico alto a los parámetros de medición del pH habitual no mejora el diagnóstico de aspiración, según opinión de un grupo de expertos,²³ aunque en ciertos casos de afección de la deglución por alteración neurológica de la coordinación orofaríngea pueden ser de gran utilidad.²⁵ La medición del pH está indicada en pacientes con asma persistente sin síntomas de reflujo en los que se sospecha que la terapia antirreflujo puede ser beneficiosa, como ocurre en enfermos seleccionados con neumonías de repetición, asma nocturno más de una vez por semana, o asma que no responde a tratamiento o que precisa altas dosis de corticoides inhalados o necesita uso frecuente de corticoides orales, o asma a la que no se le puede retirar la medicación.²³ Para la valoración del reflujo no ácido se puede utilizar la impedancia eléctrica intraluminal.²⁶

Esofagoscopia con biopsia: tiene alta sensibilidad y especificidad para detectar RGE pero no para la detección de síndrome aspirativo. Existe escasa correlación entre la apariencia endoscópica y el estudio histológico, por lo que siempre se debe realizar biopsia.²³

Estudio de la deglución por videofluoroscopia (fases oral, faríngea y esofágica)²⁵ o evaluación de la deglución por laringoscopia:²⁷ es una técnica sensible para aspiración y muy importante para dirigir la terapéutica. Se recomienda videofluoroscopia continua y uso de intensificador de imagen para visualizar claramente la anatomía y funcionalidad de la vía aérea superior, y así evitar la posibilidad de subestimar o perder episodios de incoordinación o disfunción de la deglución (aspiración nasofaríngea o laríngea). Se pueden usar diferentes texturas de contraste, muy apropiadas para dirigir el tratamiento. Esta es una prueba valiosa para evaluar los mecanismos protectores de la vía aérea, especialmente en enfermos neurológicos, aunque su papel exacto aún debe determinarse. Para llevarla a cabo adecuadamente es precisa la colaboración multidisciplinaria de radiólogo, especialista en terapia ocupacional y logopeda. La utilización de la visualización directa durante la ingestión y deglución permite ver la sustancia aspirada o evaluar la respuesta aductora de la laringe ante un estímulo de presión controlada sobre el pliegue aritenopiglótico y zona transicional faringe-laringe, permitiendo de esta forma la selección de pacientes de riesgo.²⁸

Presencia de macrófagos con grasa en lavado broncoalveolar: el porcentaje de macrófagos llenos de lípidos y la tasación de la cantidad de lípidos en su interior (índice o puntuación sobre el contenido de lípidos de los macrófagos alveolares) puede detectar enfermos con síndrome aspirativo recurrente con una sensibilidad de 0.69 y una especificidad de 0.79. Para algunos autores estos resultados positivos en el índice descrito, sugestivos de síndrome aspirativo recurrente, no se correlacionan con la clínica ni con las pruebas complementarias (tránsito, gammagrafía, estudio de la deglución o medición del pH). No se diagnosticó aspiración en pacientes con crecimiento normal, desarrollo neurológico normal e índice < 86.²⁹ Para otros grupos la sensibilidad llega al 100% y la especificidad fue de 57% en estudios hechos sobre 100 macrófagos alveolares.³⁰ En un estudio realizado por Ahrens y cols. en niños el índice semicuantitativo se hizo sobre 900 macrófagos procedentes de LBA con grados 0 a 4 y una puntuación máxima de 3 600; consideraron que una puntuación > 200 era muy sugestiva de aspiración, mientras que la puntuación < 200 no excluía la aspiración ya que ésta dependía del tiempo pasado desde dicha aspiración. A más elevada puntuación, existía más probabilidad de aspiración.³¹ No obstante, siguen existiendo problemas entre controles sanos con índice alterado, enfermos con otra enfermedad pulmonar con aumento de macrófagos cargados de lípidos y los pacientes con SAR. Además, si es positivo, no se puede asegurar si la aspiración es por RGE o por alteración en la deglución, por lo que se deben evaluar otros factores en la anamnesis, exploración clínica o pruebas complementarias. Existe aumento de macrófagos alveolares cargados de lípidos en la neumonía lipoidea endógena e infusión intravenosa de lípidos; en enfermos con quimioterapia y enfermedad injerto contra huésped, proteinosis alveolar, bronquiolitis obliterante; neumonía lipídica endógena en relación con obstrucción bronquial crónica, cáncer, inhalación de polvo orgánico y embolismo graso. Es pues una prueba muy sensible pero poco específica. El adecuado procesado y la tinción de la muestra son muy importantes, así como la definición clara de los diferentes grados de contenido lipídico del macrófago alveolar sin dejar en el olvido su alto grado de subjetividad, con el consecuente error al definir los resultados.³²

Terapia empírica: un ensayo terapéutico es útil para determinar si el RGE o el síndrome aspirativo son causantes de la sintomatología. No ha sido validado como prueba diagnóstica aunque se usa

con mucha frecuencia.

Conclusión

Podemos deducir, por lo tanto, que el diagnóstico de síndrome aspirativo recurrente o de reflujo gastroesofágico es a veces muy difícil de realizar y a lo más que podemos llegar en ocasiones es a demostrar que hay aspiración o reflujo y que las manifestaciones respiratorias podrían ser causadas por estas entidades.

El autor no manifiesta "conflictos de interés".

BIBLIOGRAFÍA

1. Murray LN, Guarisco JL. Chronic aspiration in children. *J La State Med Soc* 1997; 149:462-7.
2. Colombo JL, Sammut PH. Aspiration syndromes. In: Taussig LM, Landau LI, editors. *Pediatric respiratory medicine*. Mosby, Inc. 1999: chapter 28; 435-43.
3. Orenstein SR. An overview of reflux-associated disorders in infants: apnea, laryngospasm, and aspiration. *Am J Med* 2001; 111 Suppl 8A:60S-63S.
4. Mercado-Deane MG, Burton EM, Harlow SA, Glover AS, Deane DA, Guill MF, et al. Swallowing dysfunction in infants less than 1 year of age. *Pediatr Radiol* 2001; 31:423-8.
5. Sheikh S, Allen E, Shell R, Hruschak J, Iram D, Castile R, McCoy K. Chronic aspiration without gastroesophageal reflux as a cause of chronic respiratory symptoms in neurologically normal infants. *Chest* 2001; 120:1190-5.
6. Heuschkel RB, Fletcher K, Hill A, Buonomo C, Bousvaros A, Nurko S. Isolated neonatal swallowing dysfunction: a case series and review of the literature. *Dig Dis Sci* 2003; 48:30-5.
7. Cook SP, Lawless S, Mandell GA, Reilly JS. The use of salivagram in the evaluation of severe and chronic aspiration. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1997; 41:353-61.
8. Zurick NJ, Henderson AJ, Langton-Hewer SC. A method for bronchoscopic evaluation of salivary aspiration in a disabled child. *Eur Resp J* 2000; 15:424-5.
9. Sontag SJ. Gastroesophageal reflux disease and asthma. *J Clin Gastroenterol* 2000; 30 (3 Suppl):S9-S30.
10. Buts JP, Barudi C, Moulin D, Claus D, Cornu G, Otte JB. Prevalence and treatment of silent gastro-oesophageal reflux in children with recurrent respiratory disorders. *Eur J Pediatr* 1986; 145:396-400.
11. Tucci F, Resti M, Fontana R, Novembre E, Lami CA, Vierucci A. Gastroesophageal reflux and bronchial asthma: prevalence and effect of cisapride therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 17:265-70.
12. Harding SM. Recent clinical investigations examining the association of asthma and gastroesophageal reflux. *Am J Med* 2003; 115 Suppl 3A:39S-44S.
13. Khoshoo V, Le T, Haydel RM Jr, Landry L, Nelson C. Role of gastroesophageal reflux in older children with persistent asthma. *Chest* 2003; 123:1008-13.
14. McGuirt WF Jr. Gastroesophageal reflux and the upper airway. *Pediatr Clin North Am* 2003; 50:487-502.
15. Contencin P, Narcy P. Gastropharyngeal reflux in infants and children. A pharyngeal pH monitoring study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 118:1028-30.
16. Matthews BL, Little JP, McGuirt WF Jr, Koufman JA. Reflux in infants with laryngomalacia: results of 24-hour double-probe pH monitoring. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 120:860-4.
17. Halstead LA. Role of gastroesophageal reflux in pediatric upper airway disorders. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 120:208-14.
18. Lodha R, Puranik M, Natchu UC, Kabra SK. Recurrent pneumonia in children: clinical profile and underlying causes. *Acta Paediatr* 2002; 91:1170-3.
19. Weinberger M. Gastroesophageal reflux disease is not a significant cause of lung disease in children. *Pediatr Pulmonol Suppl*. 2004;26:197-200.
20. Eid NS. Gastroesophageal reflux is a major cause of lung disease-pro. *Pediatr Pulmonol Suppl*. 2004;26:194-6.
21. Vandenplas Y, Goyvaerts H, Helven R, Scre L. Gastroesophageal reflux, as measured by 24-hour pH monitoring, in 509 healthy infants screened for risk of sudden infant death syndrome. *Pediatrics* 1991; 88:834-40.
22. Palombini BC, Castilhos Villanova CA, Araújo E, Leite Gastal O, Carneiro Alt D, Prestes Stolz D, et al. A pathogenic triad in chronic cough. Asthma, postnasal drip syndrome, and gastroesophageal reflux disease. *Chest* 1999; 116:279-84.
23. Rudolph CD, Mazur LJ, Liptak GS, Baker RD, Boyle JT, Colletti RB, et al; North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Guidelines for evaluation and treatment of gastroesophageal reflux in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32 Suppl 2:S1-S31.
24. Nielsen RG, Kruse-Andersen S, Husby S. Low reproducibility of 2 x 24-hour continuous esophageal pH monitoring in infants and children: a limiting factor for interventional studies. *Dig Dis Sci* 2003; 48:1495-502.
25. Morton RE, Wheatley R, Minford J. Respiratory tract infections due to direct and reflux aspiration in children with severe neurodisability. *Dev Med Child Neurol* 1999; 41:329-34.
26. Wenzl TG. Evaluation of gastroesophageal reflux events in children using multichannel intraluminal electrical impedance. *Am J Med* 2003; 115 Suppl 3A:161S-165S.
27. Link DT, Willging JP, Miller CK, Cotton RT, Rudolph CD. Pediatric laryngopharyngeal sensory testing during flexible endoscopic evaluation of swallowing: feasible and correlative. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000; 109:899-905.
28. Thompson DM. Laryngopharyngeal sensory testing and assessment of airway protection in pediatric patients. *Am J Med* 2003; 115 Suppl 3A:166S-168S.
29. Bauer ML, Lyrene RK. Chronic aspiration in children: evaluation of the lipid-laden macrophage index. *Pediatr Pulmonol* 1999; 28:94-100.

30. Corwin RW, Irwin RS. The lipid-laden alveolar macrophage as a marker of aspiration in parenchymal lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:576-81.
31. Ahrens P, Noll C, Kitz R, Willigens P, Zielen S, Hofmann D. Lipid-laden alveolar macrophages (LLAM): a useful marker of silent aspiration in children. *Pediatr Pulmonol* 1999; 28:83-8.
32. Colombo JL, Hallberg TK. Pulmonary aspiration and lipid-laden macrophages: in search of gold (standards). *Pediatr Pulmonol* 1999; 28:79-82.

PRESENTACIONES CLINICAS Y DIAGNOSTICO DEL PARVOVIRUS HUMANO B 19



Columnista Experta de SIIC
Dra. Alicia María Alonso

Profesional de planta. Servicio de Virosis Congénitas, Perinatales y de Transmisión Sexual, Departamento de Virología., Buenos Aires, Argentina

Introducción

El parvovirus humano B19 (PVH B19) fue descubierto accidentalmente por Cossart y col. en 1974, en Inglaterra, mientras realizaban un tamizaje para el virus de hepatitis B,¹ en muestras de sangre de donantes asintomáticos. Posteriormente se demostró que se trataba de un virus perteneciente a la familia Parvoviridae.

Actualmente, el PVH B19 se asocia con diversas manifestaciones clínicas como eritema infeccioso (EI), en niños; síndromes reumáticos, en adultos,² e hidropesía fetal, en embarazadas.³ Las manifestaciones más graves de la infección están asociadas con crisis aplásicas transitorias en pacientes con trastornos hematológicos (anemia falciforme, hemolítica, esferocitosis, etc.)⁴ y con anemia crónica causada por la infección persistente de PVH B19, en pacientes inmunocomprometidos (síndrome de Nezelof, portadores del virus de inmunodeficiencia humana (VIH), receptores de trasplante, pacientes en tratamiento con quimioterapia, etc.).

Presentaciones clínicas y diagnóstico

Eritema infeccioso

Comúnmente denominado "quinta enfermedad", el EI es la presentación más frecuentemente asociada con la infección, suele aparecer en los primeros años de vida, por lo que muchas veces se confunde con otras infecciones –principalmente rubéola y sarampión y, en menor proporción, con las ocasionadas por enterovirus y con dengue. Los síntomas que preceden el eritema son inespecíficos e incluyen: fiebre, malestar, mialgias, cefaleas, prurito, manifestaciones respiratorias y gastrointestinales.⁵ El eritema maculopapular aparece con posterioridad a la fase virémica, con erupción en cara, tronco y extremidades. La erupción usualmente se resuelve dentro de 1 a 2 semanas, pero en ocasiones puede reaparecer más tarde, por una estimulación no específica, como cambios en la temperatura, estrés.

Este tipo de presentación clínica en general se produce por contacto con secreciones de vías respiratorias de individuos infectados, en fase virémica, diseminadas en el ambiente, lo que en ocasiones causa brotes exantemáticos y epidemias.

En el laboratorio se estudió un brote exantemático ocurrido en la localidad de Banderoló, situado en el partido de General Villegas, al noroeste de la provincia de Buenos Aires, con una población de 1 400 habitantes.⁶ El brote afectó a 21 personas con edades de 3 a 48 años, que concurrían o se relacionaban con el único establecimiento escolar de la localidad, uqe cuenta con jardín de infantes y donde se imparte instrucción primaria y secundaria.

Las manifestaciones clínicas observadas fueron: exantema y, en algunos casos, fiebre, astenia, artralgia y mialgia. Se investigó la presencia de anticuerpos específicos de clase IgM contra rubéola y sarampión, con resultado negativo en todos los casos.

La determinación de anticuerpos IgM contra PVH B19 por ensayo inmunoenzimático fue positiva en un 90.5% de los pacientes, en tanto que la viremia, evaluada mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR)^{7,8} se detectó en un 66.7%.

Los resultados obtenidos señalaron al PVH B19 como el agente etiológico del brote y confirmaron la

circulación del virus en la Argentina.

El estudio demostró que la PCR puede ser aplicable al estudio de casos recidivantes y para detectar focos transmisores. Se destacó la necesidad de la inclusión del diagnóstico diferencial de PVH B19 en la vigilancia de patologías viricas exantemáticas.

Hidropesía fetal

En mujeres embarazadas, la infección por PVH B19 puede causar hidropesía fetal no inmune.

Durante la infección materna por este agente viral, la infección fetal se produce en aproximadamente 30% de los casos y la muerte fetal tiene lugar entre el 2% y el 9%.⁹

En el feto hay una alta proporción de células en división, especialmente de órganos fetales hematopoyéticos, como el hígado, que son el blanco para la replicación de PVH B19.

El feto y los neonatos están protegidos en forma parcial por la transferencia pasiva de IgG materna, pero la respuesta inmune del feto suele ser deficiente: por la inmadurez de sus barreras naturales, por la disminución en número y función de los neutrófilos, las células *natural killer*, la baja producción de citoquinas y los niveles de complemento reducidos. Sin embargo, la infección en el feto también puede resolver espontáneamente, sin complicaciones posteriores para el bebé. Los efectos teratogénicos relacionados con la infección congénita por PVH B19 son raros, se comunicaron algunos casos de niños que presentaron aplasia de células rojas congénita, deterioro neurológico grave con atrofia cerebral, reducción del tallo cerebral y masa cerebelar, y calcificación en varias áreas del cerebro.^{10,11}

En nuestro país se carecía de datos acerca de esta infección en las mujeres embarazadas; a partir de 1998 comenzamos a estudiar las pacientes que presentaban hidropesía fetal no inmune, detectada por ecografía durante los controles del embarazo y a aquellas con exantema, con el objetivo de determinar en este grupo de pacientes la infección por PVH B19 y su evolución durante el embarazo.¹² En ambos casos las pacientes provenían principalmente de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y de la provincia de Buenos Aires.

Se analizaron 22 pacientes con tiempos de gestación desde 7 hasta 35 semanas, 17 con hidropesía fetal y 5 con exantema. Las muestras procesadas fueron: suero materno y del recién nacido (RN), líquido amniótico, vellosidades coriónicas y biopsia de hígado y pulmón del recién nacido.

Los análisis realizados fueron la determinación de los anticuerpos IgM e IgG específicos y el ácido desoxirribonucleico (ADN) viral por PCR y por la reacción en cadena de la polimerasa anidada (n-PCR) para PVH B19.

De las 17 pacientes con hidropesía resultaron 5 (29.4%) positivas para PVH B19 y de las 5 embarazadas que presentaban exantema 1 (20%) resultó positiva.

En los casos estudiados la manifestación clínica más frecuente de la infección fue la hidropesía fetal (17/22) y en este grupo se registraron los casos de pérdida fetal y muerte del recién nacido.

Estos resultados nos permitieron concluir, en forma preliminar, que el porcentaje de pacientes que resultaron positivos para PVH B19 en esta población en estudio es semejante al aportado por los datos internacionales (27%).¹³⁻¹⁵ Aunque en la literatura se describen algunos casos aislados de teratogénesis, no se detectaron en el grupo estudiado.

Estos hallazgos demostraron la necesidad de realizar un diagnóstico de certeza de PVH B19 de las pacientes en las que se observó hidropesía fetal no inmune, controlar su evolución clínica y de laboratorio y, en los casos de exantema, realizar el diagnóstico diferencial con otras enfermedades exantemáticas. Asimismo, la identificación de PVH B19 permite al médico obstetra la implementación del tratamiento adecuado en los casos de riesgo de aborto o muerte fetal.

Actualmente las pacientes que presentan hidropesía fetal son estudiadas en nuestro laboratorio siguiendo un algoritmo que parte de la elaboración de una historia clínica establecida, que el médico tratante completa en base a la anamnesis, el examen físico y los estudios complementarios: inmunológicos, ecográficos, citogenéticos, etc. Posteriormente, según la evaluación de los antecedentes, se realizan las pruebas para el diagnóstico de PVH B19 y citomegalovirus, agentes virales que causan hidropesía fetal con mayor frecuencia. Para estas pruebas se utiliza como muestra de elección suero, líquido amniótico o ambos, que son procesadas utilizando las técnicas serológicas (anticuerpos específicos IgM e IgG) y de biología molecular (ADN viral).

Crisis aplásica transitoria

La infección lítica de eritroblastos por PVH B19 en la médula ósea suprime la eritropoyesis. En

pacientes inmunocompetentes, esto resulta en una débil disminución de la concentración de hemoglobina, lo cual no produce manifestaciones clínicas; sin embargo, en personas con una supervivencia corta de las células rojas (anemia falciforme, hemolítica, esferocitosis, talasemias, deficiencias de piruvato quinasa y otras), se produce una caída marcada de la concentración de hemoglobina, los niveles descienden a 4 g/dl y requieren hospitalización. La crisis aplásica transitoria (CAT) se observa en pacientes con desórdenes hematológicos de base que se infectan con PVH B19 y se caracteriza por una grave anemia hipoproliferativa en la que los reticulocitos, en general, están ausentes en sangre periférica.¹⁶ Los estudios de médula ósea muestran un descenso selectivo de precursores eritroides y a veces pueden observarse pronormoblastos gigantes. En el Laboratorio de Infecciones Virales Cónogenas y Perinatales detectamos un caso atípico de una paciente adulta inmunocompetente, sin trastornos hematológicos de base, infectada con PVH B19 que presentó una CAT.¹⁷

Esta presentación clínica es frecuente en niños; éste es un grupo muy susceptible a la infección y, en general, el eritema no suele presentarse durante la CAT.

La CAT corresponde a la primera fase o fase virémica de la infección, y la producción de anticuerpos específicos, a la segunda fase, en la que se manifiesta el exantema. Por tal motivo el diagnóstico de certeza se realiza por medio de la detección del ADN viral específico utilizando la PCR; en general, en estos casos la determinación de anticuerpos específicos es insuficiente.

Otros síndromes relacionados

Existen síndromes clínicos menos frecuentemente asociados con la infección por PVH B19, entre ellos se incluyen la púrpura trombocitopénica idiopática, linfadenopatías y linfadenitis necrotizante crónica, hepatitis, manifestaciones neurológicas, enfermedades reumáticas, artritis reumatoidea, artritis juvenil idiopática, vasculitis).¹⁸

Epidemiología

La infección por PVH B19 está distribuida en todo el mundo, por lo que puede surgir en forma de epidemias, brotes en escuelas o entre el personal de salud. En los países desarrollados la seroprevalencia en niños de 1 a 5 años oscila entre 5% y 15%; en donantes de sangre es mayor de 85%. En las regiones de climas templados, se producen brotes en la comunidad durante el final del invierno y el inicio de la primavera, con una marcada variabilidad anual. La tasa de ataque secundaria intrafamiliar en individuos susceptibles en contacto con pacientes con CAT o EI es del 50%.

En nuestro país los datos epidemiológicos de las diferentes infecciones son escasos, durante la última década se mejoraron sustancialmente las tasas de notificación en algunas infecciones, en el caso de las causadas por PVH B19 los datos continúan siendo insuficientes.

Recientemente iniciamos un estudio multicéntrico de seroprevalencia en la provincia de Formosa. En su etapa inicial se procesaron 154 muestras de suero de personas de todas las edades, residentes en la capital y el interior de la provincia, que comprenden dos grupos poblacionales: a) 115 individuos aborígenes (49 tobas y 66 wichís) y b) 39 individuos no aborígenes (criollos).¹⁹

De los 154 sueros analizados, 94 (61%) resultaron positivos y se distribuyeron del siguiente modo: tobas 36 (38.3%), criollos 32 (34%), wichís 26 (27.7%). Del primer análisis surgió: una baja prevalencia de la infección, especialmente en la etnia wichí (pertenecientes a la localidad de El Potrillo, habitada exclusivamente por aborígenes) y una mayor circulación del virus en la ciudad de Formosa, entre criollos y tobas. Consideramos que debido al alto número de personas susceptibles de estas poblaciones cualquier modificación en el comportamiento migratorio (sobre todo en las alejadas de la ciudad), afectaría al grupo de mujeres en edad fértil, ya que la infección por PVH B19 puede producir hidropesía o pérdida fetal. Cabe destacar que éstos son resultados preliminares y que en base a la prevalencia hallada en los aborígenes y el tamaño de la muestra, se ampliará el estudio a las comunidades aborígenes de la provincia de Formosa, y que en otras provincias del país se iniciarán estudios de estas características con el objetivo de contribuir al conocimiento de la distribución de la infección por PVH B19.

En el Servicio de Infecciones Virales Congénitas, Perinatales y de Transmisión Sexual del Departamento de Virología del ANLIS-INEI "Carlos G. Malbrán" se realiza el diagnóstico diferencial de este agente en todas sus presentaciones clínicas, utilizando distintas técnicas diagnósticas, así como se mantienen líneas de investigación en el tema y se brinda una capacitación continua a través de cursos y conferencias.²⁰ Estas actividades están centralizadas en aportar conocimientos

acerca de la infección por PVH B19 en nuestra región y de este modo, con la información ordenada y oportuna, colaborar en la planificación de las actividades de salud pública en nuestro país.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cossart Ye, Field AM, Cant B, Widdows D. Parvovirus-like particles in human sera. *Lancet* 1975; 1:72-73.
2. Cassionotti P, Bas S, Siegl G, Vischer TL. Association between human parvovirus B19 infection and arthritis. *Ann Rheum Dis* 1995; 54:498-500.
3. Cohen B. Parvovirus B19: an expanding spectrum of disease. *British Medical Journal* 1995; 311:1549-1552.
4. Ahmad A, Mallouh MD, Abdulla Qudah MD. An epidemic of aplastic crisis caused by human parvovirus B19. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14(1):31-34.
5. Anderson, MJ, Jones SE, Fisher-Hoch SP. Human parvovirus , the cause of erythema infectiosum (fifth disease). *Lancet* 1983; 1:1378.
6. Alonso A, Distefano A, Carlino O, Polito A. Brote exantemático producido por parvovirus humano B19 en una escuela de Banderol, Argentina. *Revista Argentina de Microbiología* 2003; 35:171-174.
7. Durigon E L, Erdman D D, Gary G W, Pallansh M A, Torok T J, Anderson L J. Multiple primer pair for polymerase chain reaction (PCR) amplification of human parvovirus B19 DNA. *J Virol Meth* 1993; 44:155-165.
8. Erdman DD, Durigon EL. Human Parvovirus B19. En: Lennette EH (Ed), *Diagnostic procedures for: viral, rickettsial and chlamydial infections*, American Public Health Association, Washington 1995; 495-503.
9. Kerr JR. The Parvoviridae; an emerging virus family. *Infect Dis Rev* 2000; 2(3):99-109.
10. Brown KE, Green SW, Antunez de Mayolo J. Congenital anaemia after transplacental B19 parvovirus infection. *Lancet* 1994; 343:895-896.
11. Torok T. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. Remington JS, Klein JO, WB Saunders Co., Philadelphia, 1995; 668-702.
12. Alonso AM, Distefano AL, Ritler M, Barbero P. Evolución de la infección por Parvovirus Humano B19 durante el embarazo. *Revista de la Sociedad de Obstetricia de Buenos Aires, XXI Jornadas de Obstetricia y Ginecología*. Mayo 2003. Vol 82, N° 955, Resumen N° 89, p. 42.
13. Heegaard ED, Brown KE. Human Parvovirus B19. *Clinical Microbiology Reviews* 2002; 15(3):485-505.
14. Jensen IP, Thorsen P, Jeune B, Moller BR, Vestergaard BF. An epidemic of parvovirus B19 in a population of 3596 pregnant women: a study of sociodemographic and medical risk factors. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2000; 107:637-643.
15. Essary LR, Vnencak-Jones CL, Manning SS, Olson SJ, Johnson JE: Frequency of parvovirus B19 infection in nonimmune hydrops fetalis and utility of three diagnostic methods. *Hum Pathol* 1998; 29(7):696-701.
16. Bertrand Y, Lefrere J, Leverger G, Corouce A, Feo C. Autoimmune Haemolytic anaemia revealed by human parvovirus linked erythemablastopenia. *Lancet* 1985; 2:382-383.
17. Alonso A, Durigon L, Oliveira I, Distefano A, Mazzeo M. Presentación atípica de la infección por parvovirus humano B19. VI Congreso Argentino de Virología. Buenos Aires 1999; Resumen 145, p. 40.
18. Ho JK, Tha SP, Coupland R, Da y col. Parvovirus B19 in an immunocompetent adult patient with acute liver failure: an underdiagnosed cause of acute non-A-E viral hepatitis. *The Canadian Journal of Gastroenterology* 2005; 3:161-162.
19. Alonso AM, Rodríguez CE, Basualdo M, Distefano AL. Seroprevalencia de parvovirus humano B19 (PVH) en la provincia de Formosa 2001-2004. XXIV Jornadas Científicas Anuales de la Sociedad Argentina de Virología. Córdoba 2004; Resumen 45, p. 45.
20. www.viruscongenitos.com.ar.