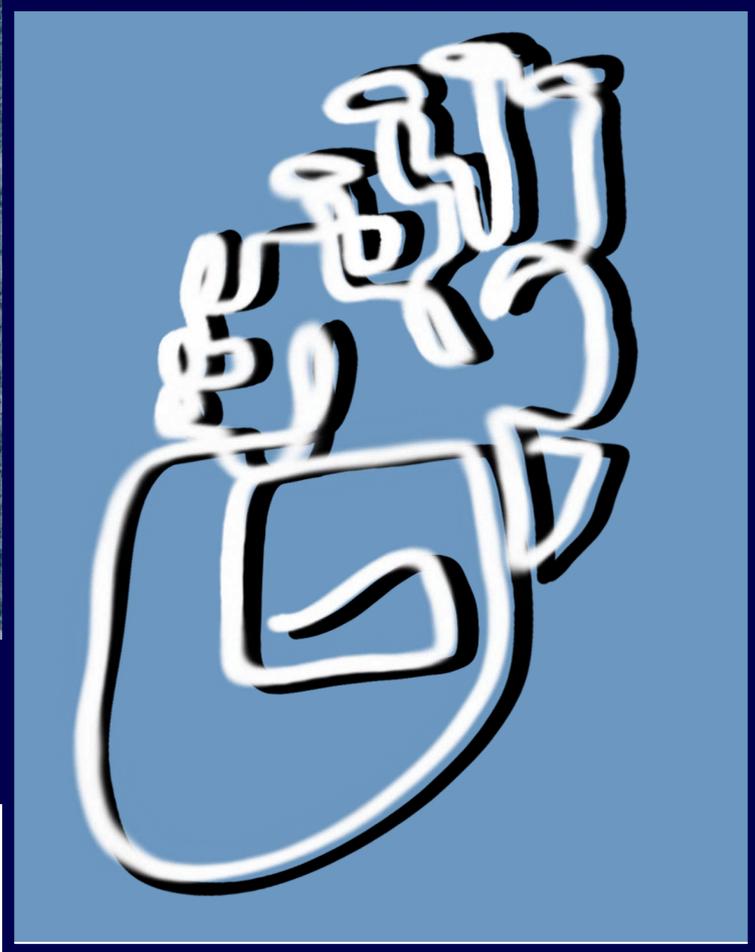




Núm. 1

Año 1



Ósmosis

Revista Médica

Estudiantil



UNIVERSIDAD DE
GUADALAJARA

Red Universitaria e Institución Benemérita de Jalisco

 wdg.biblio
Biblioteca Digital

CRÉDITOS DE LA PORTADA

Brandon Eduardo Estrada Hernández

Estudiante de 20 años de la joven carrera de Arte Digital en la Facultad de Arte de la Universidad Autónoma del Estado de México, en la que actualmente cursa el quinto semestre. A inicios de este año fue seleccionado junto con otros artistas para exponer una de sus obras en el Salón Anual XIX, evento que tuvo lugar en el Museo Leopoldo Flores.

En consonancia con su interés por las artes plásticas, por ahora se encuentra en la producción de una obra que gira en torno a poetizar la imagen del sentimiento oceánico y plantea eliminar los límites del propio cuerpo para brindar así una sensación de conexión con el entorno, olvidando el yo individual.

Brandon es un artista con un presente y un futuro que prometen ser brillantes. Sus expectativas yacen en culminar su obra en proceso, además de exponer a nivel local e internacional su portafolio fotográfico.

Contacto: Instagram, @icarus.III



Fotografía: "Caída", de Brandon Estrada Hernán-

Rob Young

Como corresponde a lo establecido en la Licencia de *Creative Commons* CC BY-NC 4.0 Atribución-No Comercial, se otorga el reconocimiento a Rob Young como el autor de la fotografía digital "*Focus of plasma cell apoptosis*", la cual fue tomada con ayuda de un microscopio electrónico de transmisión.

DIRECTORIO

Dirección

María Fernanda Barboza Dávalos

Diseño editorial

Allison Abril Cibrián Suárez

Consejo editorial

María Fernanda Barboza Dávalos
 Nikolai Emmanuel Bayro Jablonski
 Allison Abril Cibrián Suárez
 Maureen Yolanda Salas Isaac Jonahí
 Siloé Serrano Heredia Jennifer
 Haydeé Yañez Salazar

Artículos

Asymptomatic bacteriuria, to treat or not to treat. Juan Pablo Silva Mardueño

Cáncer colorrectal. Revisión con enfoque en la localización tumoral. Iván Jesús De la Cruz Vázquez, Melissa Guadalupe Lara Valadez

Beneficios del trasplante de células madre en comparación con las intervenciones convencionales en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1. Carlos Martínez Zarazúa, María Gabriela Torres Rivera

Todo lo que siempre quiso saber sobre la tromboembolia pulmonar (pero temía preguntar). María Fernanda Barboza Dávalos, Nikolai Emmanuel Bayro Jablonski, Jonahí Siloé Serrano Heredia, Jennifer Haydeé Yañez Salazar

Evento vascular cerebral hemorrágico como complicación en paciente con leucemia mieloide crónica. Andrea Almada Medina, Nancy Esmeralda Alvarado Sánchez, Miguel Ángel Caballero Campos, Esmeralda Lugo Macías

EDITORIAL

El presente proyecto representa la intención conjunta de unos cuantos estudiantes de Medicina para otorgar una plataforma segura en la cual todos los médicos en formación puedan explorar un ámbito más, el de la investigación y divulgación científica.

Hoy en día, la producción académica de información es un campo atractivo y de gran interés para el profesional de la salud. Debido a que para cualquier inexperto (como lo son todos en un inicio) siempre será un reto salir victorioso en los primeros intentos de publicar, "Ósmosis Revista Médica Estudiantil" busca hacer un poco más fácil este paso. Esta revista digital, si bien pretende regirse con la dinámica de selección, arbitraje, edición y publicación que otros proyectos médicos con validez nacional e internacional tienen, no busca la imitación, sino que tiene como objetivo ofrecer a cualquier interesado la experiencia y los aprendizajes consecuentes que trae consigo postular un manuscrito en una revista médica.

Como resultado, esta vez damos a conocer una serie de artículos, en su mayoría revisiones de la literatura, que prometen ser de relevancia tanto para los alumnos que se encuentran en sus primeros años de formación, como para aquellos que ya han integrado la práctica médica a su currícula.

Este primer número fue elaborado gracias a nuestros propios compañeros de la licenciatura, quienes decidieron participar en esta revista médica estudiantil que apenas está encontrando su lugar entre la inmensidad de propuestas que se crean y buscan perdurar.

Ofrecemos un reconocimiento enorme a nuestros autores, a la Biblioteca Digital de la Universidad de Guadalajara y a nuestros próximos lectores ■

Ósmosis Revista Médica Estudiantil, Año 1, No. 1, enero-diciembre 2022, es una publicación anual, editada por la Universidad de Guadalajara, a través del Departamento de Biología Molecular y Genómica, del Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Sierra Mojada 950, Col. Independencia, C.P. 44340, Guadalajara, Jalisco, México, tel. (33) 1058 5200, ext. 33644, <http://www.revistaosmosis.udg.mx>, revista.osmosis@cucs.udg.mx. Editor responsable: María Fernanda Barboza Dávalos. Reserva de Derechos al Uso Exclusivo No. 04-2022-121313514000-102, ISSN: en trámite, otorgados por el Instituto Nacional del Derecho de Autor.

Responsable de la última actualización de éste número: Departamento de Biología Molecular y Genómica, Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Sierra Mojada 950, Col. Independencia, C.P. 44340, Guadalajara, Jalisco, México, María Fernanda Barboza Dávalos. Fecha de la última modificación: 25 de febrero de 2024.

Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura del editor de la publicación.

Queda estrictamente prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos e imágenes de la publicación sin previa autorización de la Universidad de Guadalajara.

REVIEW ARTICLE

Asymptomatic bacteriuria, to treat or not to treat

Juan Pablo Silva-Mardueño¹Editor: Allison Abril Cibrián-Suárez¹Reviewer: Edgar Iván Ibarra Navarro²

Received January 13th, 2020; revised July 3rd, 2020; accepted August 29th, 2020; published January 1st, 2022.

How to cite this article: Silva-Mardueño JP. Asymptomatic bacteriuria, to treat or not to treat. Ósmosis Revista Médica Estudiantil. 2022 (1): 1-7.

The intellectual property of this article owns to the author. "Ósmosis Revista Médica Estudiantil" is a free access project completely governed by the legal criteria of *Creative Commons* in its Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License (CC BY-NC-SA 4.0).

Keywords

Asymptomatic bacteriuria
Urinary tract infection
Antibiotic
Incidence
Prevalence
Renal transplantation
Review

Abstract

Asymptomatic bacteriuria (ASB) is a common incidental finding in hospitals and health facilities during general examination of patients. Due to the new trend of giving antibiotic treatment without regulation in certain infections, it is important establishing criteria to avoid over usage of antibiotics during the general or intrahospitalary examination of patients. This text summarizes the main characteristics of ASB, diagnostic criteria, definitions and assessment of treatment in defined populations.

Correspondence

Juan Pablo Silva-Mardueño

juanpablosilvamardueno@gmail.com

¹Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Jalisco, México

²Nuevo Hospital Civil de Guadalajara 'Dr. Juan I. Menchaca', Guadalajara, Jalisco, México

Introduction

Asymptomatic bacteriuria (ASB) is the presence of one or more species of bacteria growing in an appropriately collected urine specimen ($\geq 10^5$ colony-forming units [CFU]/mL or $\geq 10^8$ CFU/L) from a patient without symptoms of urinary tract infection (UTI) (1). ASB is common in healthy women and in adults and children with urologic abnormalities associated with impaired voiding (1). This pathology is nowadays relevant for physicians due to its recurrence in general population, specifically to establish which population should receive treatment and which not. UTI are responsible for an estimated 7 million office visits, 1 million emergency rooms visit, and 100.000 hospitalizations each year (2). Healthcare providers, including general physicians, often prescribe unnecessary antibiotic treatment for asymptomatic bacteriuria, contributing to the

REVIEW ARTICLE. Silva-Mardueño JP.

worldwide concern of antibiotic resistance. According to the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), in their 2019 Antibiotic Resistance Report, each year antibiotic resistance bacteria and fungi cause at least an estimated 2,868,700 infections and 35,900 deaths only in the United States; thus the importance of avoiding the use of antibiotics in patients without a correct screening (3).

In order to accomplish a correct screening for ASB, it is important to establish the threshold of bacteriuria for distinguishing urethral contaminations from a voided clean catch specimen, and for isolation of bacteriuria in specimens collected through straight catheterization, which are less likely getting a urethral, vaginal (in women) or fecal contamination.

Definitions

Asymptomatic bacteriuria refers to patients who have no symptoms associated to UTI (e.g., common symptoms of cystitis: dysuria, frequency, urgency, suprapubic pain and pyelonephritis symptoms: fever, chills, flank pain, nausea and vomiting) (2,4). It is important to define the types of recollection of urine for ASB, since according to the method of recollection, depends the threshold for diagnosis.

In **voided clean-catch specimens**, the threshold is a quantitative count $\geq 10^5$ CFU/mL. For women, it is necessary a second specimen, preferably in two weeks, to assess the growth of the same organism over the same quantitative threshold. For men, a single specimen over the threshold is sufficient for making diagnosis (5).

In **catheterized specimens**, the threshold for asymptomatic bacteriuria is a quantitative count $\geq 10^5$ CFU/mL, and it is not necessary to repeat the sample for confirmation. Specimens collected through catheter, are less likely to have urethral

Methodology

The content of this review was made from electronic searches from the following sources:

- Cochrane's database.
- EBSCO database.
- Pubmed database.
- JAMA guidelines.
- UpToDate database.
- Searches of selected journals of Infectology, Surgery, and Obstetrics.

The keywords used for the search were: Asymptomatic bacteriuria, urinary tract infection; antibiotic, incidence, prevalence, renal transplant.

Used MeSH terms: Urinary Tract Infections, Urologic Diseases, Male Urogenital Diseases, Female Urogenital Diseases and Pregnancy Complications.

The search was made from October 2019 to July 2020, the total of articles included was 18, from 25 articles reviewed.

contamination. Patients with long-term indwelling catheters often have low-level bacteriuria, often with multiple organisms, which reflects catheter contamination (5).

Epidemiology

ASB is common especially in elderly patients, patients in long-term facilities, and hospitalized patients. The prevalence increases with age, ranging from 0% in men aged 68 to 79 up to 5.4% in men aged 90 to 103. In women, this prevalence descends from 13.6% among women aged 68 to 79, to 2.4% among women aged 90 to 103 (6). In patients with kidney transplant, the prevalence is from 2 to 24% (6).

In healthy young premenopausal nonpregnant women, the prevalence of ASB is 1% to 5% (7). The Clinical Practice Guideline from the Infectious Diseases Society of America (IDSA) reported similar prevalence (table 1). In healthy pregnant women, the prevalence is 1.9% 2- 9.5% (8).

Regarding the most common pathogens in ASB according to a specific population are *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Proteus mirabilis* and *Enterococcus faecalis* in community-dwelling older women; among institutionalized patients and patients with long-term indwelling urinary catheters, the most common pathogens are *Pseudomonas aeruginosa*, *Morganella morganii*, and *Providencia stuartii* (7).

Pathophysiology

There are diverse factors that affect the course of the pathology, such as pathogens, hosts or both. The microbiology of ASB is similar to most of UTI. Regarding the pathogen factors, specifically in *E. coli*, several studies establish that certain strains are more capable of causing symptomatic disease than others. These studies explain the virulence via fimbrial adhesins of *E. coli*. There is a hypothesis that suggests that certain strains of *E. coli* that cause ASB and its colonization are "uroprotective" against infection with more invasive uropathogens (9).

Other important factors are the host responses in ASB. For example, an article published in Lund University of Sweden reports an interesting model previously proved in mice, where reduced levels of neutrophils Toll-Like Receptor 4 may lead to asymptomatic bacterial carriage (10).

Diagnosis

- Lack of signs and symptoms of urinary tract infection.
- Diagnosis based on urine specimen collected in manner that minimizes contamination.
- For asymptomatic women, 2 consecutive voided urine specimens with isolation of same bacterial strain in quantitative counts $\geq 100,000$ CFU/mL.
- For asymptomatic men, single voided urine

Asymptomatic bacteriuria, to treat or not to treat

Population	Prevalence (%)
Children	
Boys	<1
Girls	1-2
Healthy women	
Premenopausal	1.0-5.0
Pregnant	1.9-9.5
Postmenopausal (age 50-70 yrs)	2.8-8.6
Persons with diabetes	
Women	10.8-16
Men	0.7-11
Elderly persons in the community (age >70 yrs)	
Women	10.8-16
Men	3.6-19
Elderly persons in a long-term care facility	
Women	25-50
Men	15-50
Persons with spinal cord injury	
Intermittent catheter use	23-69
Sphincterotomy/condom catheter	57
Persons with kidney transplant	
First month post-transplant	23-24
1 mo to 1 yr post-transplant	10-17
>1 yr post-transplant	2-9
Persons with indwelling catheter use	
Short-term	3-5/day catheter
Long-term	100

Table 1. Prevalence of ASB according to specific population. Own elaboration from (2,7,13) data.
ASB: asymptomatic bacteriuria

specimen with one bacterial species isolated in quantitative count $\geq 100,000$ CFU/mL.

- For women or men with indwelling catheter, single catheterized urine specimen with one bacterial species isolated in quantitative count $\geq 100,000$ CFU/mL (5,8,11).

Management

There is no evidence for routine screening or treating ASB in general, non-pregnant population. Several trials have failed to find a clear benefit of treating this pathology. In order to assess the effectiveness and safety of antibiotics treatment for asymptomatic bacteriuria in adults, a systematic review from the Cochrane Renal Group was made. The analysis was made in Israel, it included nine studies (1,614 participants), comparing antibiotics to placebo or no treatment for asymptomatic bacteriuria, excluding pregnant women, catheterized participants, patients with urinary stents, nephrostomy tubes, kidney or other transplant recipients, spinal cord injury and hospitalized patients (1). According to the consulted bibliography, it is not suggested the screening and treatment of ASB. There exist certain exceptions in which screening and treatment is highly recommended; including pregnant women, patients undergoing urologic intervention, and recent renal transplant recipients (1).

No differences were observed between antibiotic therapy versus no treatment of ASB for the development of symptomatic UTI, complications or death. Antibiotics were superior to no treatment for the bacteriological cure but with significantly more adverse events. There was no clinical benefit from treating asymptomatic bacteriuria (11).

Older patients also had reported no benefits in treatment or screening. Even though rates of incidence in the elderly, asymptomatic bacteriuria is not associated with an increased risk of adverse outcomes, also, antimicrobial treatment has no benefit in those patients (5).

A review of ASB in patients with diabetes mellitus concluded that although ASB is relatively common in diabetic women, the lack of evidence in

Population	Screen	Treat	Notes
Healthy patients	×	×	
Pregnant women	✓	✓	Consult national guidelines
Postmenopausal women	×	×	
Women with recurrent uncomplicated UTI	×	×	The treatment of ASB may be potentially harmful
Diabetes	×	×	
Elderly institutionalized patients	×	×	
Patients with renal transplants	×	×	
Prior to surgery	✓	✓	Only in case of urological procedure entering urinary tract and breaching the mucosa
Patients with indwelling catheters	×	×	

Table 2. Exceptions in screening and treatment of ASB. Extracted and adapted from Tommaso *et al.* (6)

treatment and different scenarios such as renal function and chronic urinary disease makes more difficult the physician's decision to treat patients with diabetes (12). Other studies concluded that the incidence of ASB increases in this population, but there is no significant benefit in treatment of ASB (5).

There are few exceptions in the screening and treatment of ASB, such as pregnancy, patients undergoing urologic intervention and renal transplant recipients. In these groups (table 2) ASB has been associated with adverse outcomes (5,6). Assessing the correct screening and treatment for ASB can also be useful for improving patient

outcomes and experience while reducing intrahospitalary costs, such as described in the guideline of JAMA (13).

In pregnant women, an optimal duration of treatment is not established; generally, a 4-7 day course or 2-7 day course is sufficient. No single antibiotic has been shown to be superior to another. Options of treatment include penicillin, cephalosporins, fosfomicin, nitrofurantoin (avoided at end of pregnancy and in patients with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency), trimethoprim (avoided in first trimester of pregnancy) and sulphonamides (avoided in third trimester). Cotrimoxazole and ciprofloxacin (both Pregnancy Class C) are generally avoided in the 1st trimester and in late 3rd trimester when alternatives exist due to potential for adverse events. Giving the correct treatment during pregnancy is important for reducing the incidence of maternal pyelonephritis, preterm birth, and infant low birth weight, although overall quality of evidence low (8).

In patients undergoing a genitourinary surgery, is recommended antimicrobial prophylaxis (14). This include ciprofloxacin (500 mg orally or 400 mg intravenous) or trimethoprim-sulfamethoxazole (one 160/800 mg tablet orally).

In patients undergoing joint arthroplasty, it is not recommended performing urinalysis or culture in patients without urinary symptoms; if a patient is found to have prior to the surgery ASB, it is not recommended the use of antibiotics (15).

Patients undergoing surgery for kidney transplantation are treated for ASB within three months of transplant in order to prevent symptomatic UTI, which has been associated with an increased risk of acute allograft rejection (16). The most common regimens are ciprofloxacin (250 mg orally twice daily) and amoxicillin (500 mg orally

three times daily) in patients with normal renal function; and nitrofurantoin (100 mg orally twice daily) when there is impaired renal function (17).

Patients with spinal cord injury often have atypical manifestations of UTI, thus there is no role for screening or treating ASB. Although these patients have a high prevalence of ASB, due to the increased risk of drug-resistant uropathogens it is necessary to avoid antibiotic therapy (18).

Conclusion

Nowadays, the evidence and access to laboratory tests give young physicians another view for treating or referring patients from office visits. The clinical importance of this topic is huge for two simple reasons: first, the optimal and quick identification of ASB in general population and susceptible population, and second, avoiding antimicrobial resistance worldwide due to the incorrect use of them. The importance of avoiding the use of antibiotics when there is not a correct screening ensures the goal of preventing antibiotic resistance. Antibiotics prescription is not a kitchen's recipe, it has to be adapted to the patient. Identifying ASB and the population at risk give physicians a valuable tool for general practice.

References

1. Nicolle L, Gupta K. Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America. [Online].; 2019 [cited 2019 October 20]. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/68/10/e83/5407612>.
2. Cortes N, Trautner B, Jump R. Urinary Tract Infections and Asymptomatic Bacteriuria in Older Adults. *Infect Dis Clin North Am*. 2017;31(4):673-688. PubMed. [Online]. [Cited 2019 November 21]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29079155/>.
3. CDC. Antibiotic Resistance Threats Report in the United States [Online].; 2019 [cited 2020 July 21]. Available from: <https://www.cdc.gov/drugresistance/biggest-threats.html>?

- CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fdrugresistance%2Fbiggest_threats.html.
4. Dynamed. Uncomplicated Urinary Tract Infection (UTI) (Pyelonephritis and Cystitis). [Online].; 2019 [cited 2020 July 21. Available from: <https://www.dynamed.com/condition/uncomplicated-urinary-tract-infection-uti-pyelonephritis-and-cystitis>.
 5. Fekete T, Hooton T. Asymptomatic bacteriuria in adults. UpToDate [Online].; 2019 [cited 2019 October 21. Available from: https://www.uptodate.com/contents/asymptomatic-bacteriuria-in-adults?search=asymptomatic%20bacteriuria&source=search_result&selectedTitle=1~71&usage_type=default&display_rank=1#H1.
 6. Tommaso C, Koves B, Bjerklund T. Asymptomatic bacteriuria, to screen or not to screen- and when to treat?. *Curr Opin Urol*, 2017; 27 (2):107-111 PubMed. [Online].; 2017 [cited 2019 Noviembre 21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27906777/>.
 7. Ferroni M, Khalali A. Asymptomatic Bacteriuria in Noncatheterized Adults. *Urol Clin North Am*, 2015, 42 (4):537-545 [Online].; [cited 2019 October 21. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0094014315000737?via%3Dihub>.
 8. Dynamed. Asymptomatic Bacteriuria. [Online].; 2018 [cited 2019 November 20. Available from: <https://www.dynamed.com/condition/asymptomatic-bacteriuria>.
 9. Roos V. Asymptomatic bacteriuria Escherichia coli strains: adhesins, growth and competition. [Online].; 2006 [cited 2019 October 21. Available from: https://watermark.silverchair.com/262-1-2-2.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kKhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAAmwggJnBgkqhkiG9w0BBwagggJYMIICVAIBADCCAk0GCSqGS1b3DQEHATAeBgIghkgBZQMEAS4wEQQMEN9kp4wY4YxDdQcIAGeQgIICHj9epBDsKbzslYTab3cXJKn7A3C7V0g13eHC3AaifdIJNs.
 10. Ragnarsdóttir B. Reduced Toll-Like Receptor 4 Expression in Children with Asymptomatic Bacteriuria. [Online].; 2007 [cited 2019 October 21. Available from: https://watermark.silverchair.com/196-3-475.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kKhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAAIUwggJRBgkqhkiG9w0BBwagggJCMIIcPgIBADCCAjCgCSqGS1b3DQEHATAeBgIghkgBZQMEAS4wEQQMEi8fpxRPjTZsSvAgEQgIICCV0IYrGR16EFC6DBRbKBH6oRchMvZ6TiexIQF_U5eie2.
 11. Zalmanovici A, Lador A, Leibovici L. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria. [Online].; 2015 [cited 2015 November 20. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009534.pub2/full>.
 12. Zhanel G, Harding G, Nicolle L. Asymptomatic bacteriuria in patients with diabetes mellitus. *Rev Infect Dis* 1991;13 (1):150-4. Pubmed. [Online].; [cited 2019 Noviembre 22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2017615/>.
 13. Daniel M, Keller S, Soong C. An Implementation Guide to Reducing Overtreatment of Asymptomatic Bacteriuria. *JAMA Intern Med*; 2018 1;178 (2): 271-276. [Online].; [cited 2019 Noviembre 22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29228072/>.
 14. Cunningham G. Surgical treatment of benign prostatic hyperplasia. [Online].; 2019 [cited 2019 November 20. Available from: https://www.uptodate.com/contents/surgical-treatment-of-benign-prostatic-hyperplasia?sectionName=Antimicrobial%20prophylaxis&search=asymptomatic%20bacteriuria%20pregnancy&topicRef=8061&anchor=H4&source=see_link#H4.
 15. Rajamanickam A, Noor S, Usmani A. Should an asymptomatic patient with an abnormal urinalysis (bacteriuria or pyuria) be treated with antibiotics prior to major joint replacement surgery? *Cleve Clin J Med*. 2007; 74 Suppl 1:S 17-8 [Online].; [cited 2020 July 21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18376497/>.
 16. Lee J, Bang H, Muthukumar T. Independent risk factors for urinary tract infection and for subsequent bacteremia or acute cellular rejection: a single-center report of 1166 kidney allograft recipients. *Transplantation*. 2013; 96 (8):732-8 [Online].; 2013 [cited 2020 July 21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23917724/>.
 17. Santos C, Brennan D. Kidney transplantation in adults: Urinary tract infection in kidney

transplant recipients. UpToDate. [Online]; 2020 [cited 2020 July 21. Available from: https://www.uptodate.com/contents/kidney-transplantation-in-adults-urinary-tract-infection-in-kidney-transplant-recipients?sectionName=Asymptomatic%20bacteriuria&search=asymptomatic%20bacteriuria&topicRef=8061&anchor=H3560447&source=see_link#H3560447.

18. Waites K, Canupp K, DeVivo M. Eradication of urinary tract infection following spinal cord injury. *Paraplegia*. 1993 31 (10): 645-52 [Online]; [cited 2020 July 21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8259327/>.

REVISIÓN NARRATIVA DE LA LITERATURA

Cáncer colorrectal. Revisión con enfoque en la localización tumoral

Colorectal cancer. A focused review of tumor localization

Iván Jesús De la Cruz-Vázquez,¹ Melissa Guadalupe Lara-Valadez¹

Editora: Jennifer Haydeé Yañez-Salazar¹

Revisora: María Cristina Morán-Moguel²

Recibido en enero 15, 2020; revisado, enero 18, 2020; aceptado, febrero 23, 2021; publicado, enero 1, 2022.

Cómo citar este artículo: De la Cruz-Vázquez IJ, Lara-Valadez MG. Cáncer colorrectal. Revisión con enfoque en la localización tumoral. Ósmosis Revista Médica Estudiantil. 2022; (1): 8-17.

La propiedad intelectual de este artículo le pertenece a los autores. "Ósmosis Revista Médica Estudiantil" es un proyecto de libre acceso y se rige completamente bajo el criterio legal de *Creative Commons* en su licencia Atribución-No Comercial- Sin Derivadas 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

Keywords

Colorectal cancer
Left side
Right side
Risk factors
Epidemiology
Diagnosis
Screening
Review

Correspondencia:

Iván Jesús De la Cruz-Vázquez.

delacruzvazquezivanjesus@gmail.com

Abstract

Colorectal cancer (CRC) is the third malignant neoplasm with the highest incidence in Mexico and it represents the second cause of cancer death worldwide. The main symptoms are changes in bowel habits, rectal bleeding, and rectal mass; these can vary depending on the tumor location and the current disease stage when the diagnosis is made. The survival rate for localized CRC is 90%, 68% if regional lymph nodes are affected, and 10% if a distant metastases is present, usually in the liver. The gold standard is the histopathological study of biopsy. Based on the available evidence, it is important to acknowledge and implement the CRC screening plans for reducing morbidity and mortality.

Introducción

El cáncer colorrectal (CCR) es la tercera neoplasia maligna con mayor incidencia en México (7.8%) y a nivel mundial (ver gráfica 1), la segunda causa de muerte a nivel mundial (9.2%) y la primera en México (8.5%) (1,2). El riesgo de desarrollar CCR en países industrializados es considerado entre un 5-6% y la edad media en la que se diagnostica es de 66 años en ambos sexos (3,4). Ya que el CCR es una neoplasia heterogénea desde un punto de vista molecular y morfológico, los factores pronósticos y predictivos con respecto a la respuesta al tratamiento son variables y poco factibles de aplicar en todos los casos (5).

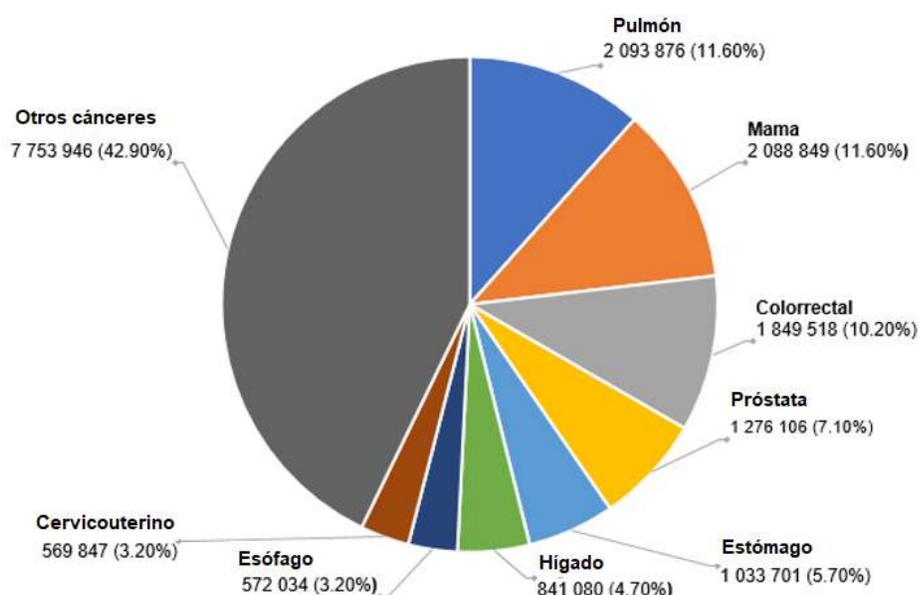
¹ Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Jalisco, México

² Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Departamento de Disciplinas Filosófico Metodológicas e Instrumentales, Jalisco, México

Resumen

El cáncer colorrectal (CCR) es la tercera neoplasia maligna con mayor incidencia en México y representa la segunda causa de muerte por cáncer a nivel mundial. Sus principales síntomas son cambios en los hábitos intestinales, sangrado y presencia de una masa en el recto; estos pueden variar dependiendo del sitio de localización tumoral y el estadio en que se realiza el diagnóstico. La tasa de supervivencia de la enfermedad localizada es del 90%, 68% para la enfermedad regional con ganglios linfáticos afectados, y 10% para la enfermedad diseminada, en la cual el principal sitio de metástasis es el hígado. El estándar de oro para el diagnóstico de esta enfermedad es mediante el estudio histopatológico de una biopsia. Con base en la evidencia disponible, es importante conocer e implementar los planes de tamizaje que pueden ser la clave para disminuir la morbilidad de esta patología.

Palabras clave: Cáncer colorrectal, Lado izquierdo, Lado derecho, Factores de riesgo, Epidemiología, Diagnóstico, Tamizaje, Revisión.



Gráfica 1. Número de nuevos casos de cáncer en 2018, en ambos sexos, de todas las edades. Datos obtenidos gracias a la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) (2).

Ya que uno de los fenómenos más sorprendentes en el CCR es la diferencia biológica que hay entre la afectación del lado izquierdo y derecho del colon, este artículo buscará describir las generalidades del CCR y hacer una revisión de los descubrimientos con respecto al rol que la lateralidad parece jugar en esta neoplasia maligna (6).

Anatomía e histopatología

El colon mide en promedio 150 cm de longitud y se extiende desde la válvula ileocecal hasta el ano. Se compone de siete segmentos: ciego, colon ascendente, colon transverso, colon descendente, colon sigmoide, recto y ano (7).

La distinción entre colon derecho e izquierdo se basa en sus orígenes embriológicos (7).

Originados embriológicamente del intestino medio:

Ciego, apéndice, colon ascendente, flexión hepática y dos tercios proximales del colon transverso (8).

Originados embriológicamente del intestino posterior:

Tercio distal del colon transverso, flexión esplénica, colon sigmoide, colon descendente y recto (7).

Por lo tanto, el CCR del lado derecho (RCRC, por sus siglas en inglés) surge en el colon ascendente, y en los dos tercios proximales del colon transverso, y el del lado izquierdo (LCRC, por sus siglas en

inglés) surge en el colon descendente, sigmoide y en tercio distal del colon transverso (6).

Además de la diferencia en su origen, estos tumores exhiben histología diferente. Mientras que en los tumores del lado derecho prevalecen los adenomas serrados sésiles o adenocarcinomas mucinosos, los tumores del lado izquierdo muestran adenocarcinomas tubulares, vellosos y típicos. Debido a esta morfología polipoide, resultan más fácil de detectarlos con colonoscopia en las primeras etapas de la carcinogénesis; mientras el RCRC tiene una morfología plana difícil de detectar (9).

Epidemiología

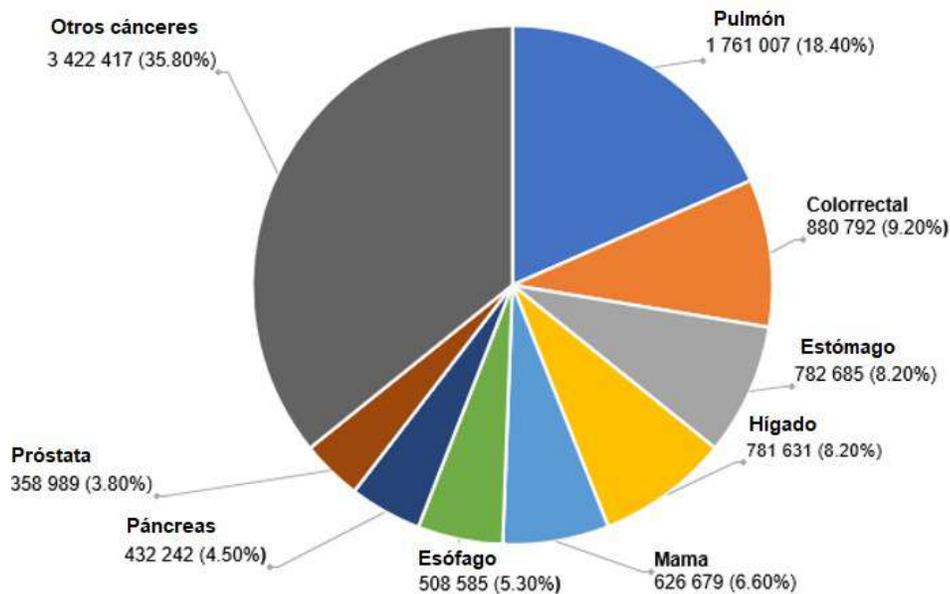
El continente con mayor incidencia de CCR es Asia con 51.8%, seguido por Europa con 27% y América del Norte con 9.7%. Asimismo, estas regiones están en las primeras posiciones en cuestión de mortalidad: 52.4% en Asia, 27.5% en Europa y 7.3% en América del Norte (2). Los continentes con menor incidencia son África con 3.3% y Oceanía con 1.2% (2). Se estima que dentro de cinco años la prevalencia disminuya en Asia y aumente en América del Norte y Europa (2).

A nivel mundial, el CCR tiene una incidencia estandarizada por edad de 23.6% en el sexo masculino y de 16.3% en el femenino. En 2018, su

mortalidad fue del 9.2% (ver gráfica 2), y la estandarizada por edad fue de 19.7% en hombres y 8.9% en mujeres (2). Se ha descrito que la incidencia del CCR es baja en menores de 50 años, y que tiene su pico máximo entre los 60 y los 70 años en ambos sexos (2). De manera específica, el RCRC ocurre predominantemente en mujeres y personas mayores, mientras que el LCRC es más común en hombres de edad temprana. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que el LCRC también tiende a ocurrir a los 50 años, y con una frecuencia mayor que la de RCRC (7).

Con respecto a la localización del carcinoma, alrededor del 70% de los CCR tienden a ocurrir en el lado izquierdo, mientras que un pequeño porcentaje (alrededor del 10%) ocurre en el lado derecho (6). De estos, la mayoría de los estudios han demostrado que el pronóstico del RCRC es peor que el LCRC. En un estudio de cohorte basado en los datos del Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER) en EE. UU., se encontró que la supervivencia media de los pacientes fue de 78 meses para RCRC y 89 meses para LCRC (7).

El pronóstico para los pacientes en estadio I y II con RCRC fue significativamente mejor que en los pacientes con LCRC. Mientras que el pronóstico en las etapas avanzadas (III y IV) en un estudio con



Gráfica 2. Número de muertes por cáncer en 2018, en ambos sexos, de todas las edades. Datos obtenidos gracias a la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) (2).

REVISIÓN NARRATIVA DE LA LITERATURA. De la Cruz-Vázquez IJ *et al.*

pacientes japoneses con RCRC fue peor, y las tasas de recurrencia después de la resección fueron más elevadas en comparación de los pacientes postoperatorios con LCRC (7). La recurrencia del tumor, después de la resección, se observó antes (24.8 meses) en pacientes con RCRC que en pacientes con LCRC (35.9 meses). Además, los pacientes con RCRC metastásico tenían un pronóstico significativamente peor que el paciente con LCRC metastásico (9).

Patogénesis

Es importante hacer mención de los mecanismos moleculares que subyacen al desarrollo de este cáncer, puesto que su relación con el pronóstico y la respuesta al tratamiento del paciente es clínicamente relevante (5):

Secuencia adenoma-carcinoma

Esta secuencia es la más común, en la que los adenomas displásicos son las lesiones precursoras que favorecen el desarrollo del CCR en un periodo mayor a 10 años, aproximadamente (5). Las mutaciones del gen APC (*adenomatous polyposis coli*) son un evento temprano en el proceso de formación del CCR y ocurren en más del 70% de los adenomas colorrectales (5). Esta progresión de adenoma a carcinoma se promueve aún más cuando se activan mutaciones del oncogén KRAS y se inactiva al gen supresor de tumores TP53. Estas mutaciones suelen ir acompañadas de inestabilidad cromosómica. Aun de esta secuencia ampliamente descrita, más del 15% de los CCR esporádicos se desarrollan a través de vías moleculares diferentes (5).

Deficiencia en la reparación del ADN

Los CCR con deficiencia en la vía de reparación de los errores de emparejamiento ([dMMR] *deficient mismatch repair*) se caracterizan por la acumulación de mutaciones de inserción o deleción en microsatélites diseminados a lo largo del genoma (5). Es esto lo que les otorga la categorización de MSI-H (*high microsatellite instability*). La mayoría de los cánceres derivados de adenomas serrados sésiles muestran este fenotipo de inestabilidad microsatelital como consecuencia de la metilación del promotor del gen MLH1, la cual

ocurre principalmente con predominio en el sexo femenino y en la edad avanzada (5).

Clínicamente, estos cánceres tienen una localización en el colon proximal, ocurrencia sincrónica con tumores adicionales y locales grandes, y rara vez son acompañados de metástasis (5).

En el estudio histopatológico, los cánceres con MSI-H se caracterizan por una diferenciación pobre o mixta, infiltración densa con linfocitos en el tumor y un patrón de invasión expansivo y cohesivo (5). Inmunohistoquímicamente, estas neoplasias de alto grado muestran pérdida de la expresión de al menos una proteína de reparación del ADN en más del 90% de las lesiones (5).

Clasificación

Clasificación oncológica

En la tabla 1 se presenta la clasificación TNM (tumor, nódulo y metástasis), la cual es utilizada ampliamente para caracterizar diversas neoplasias malignas, entre las que se incluye al CCR.

A partir de las combinaciones que esta clasificación permite realizar, se establecen los estadios de evolución (ver tabla 2), mismos que proporcionan las bases para las decisiones terapéuticas (7).

Clasificación molecular

El CCR es una enfermedad heterogénea que presenta numerosas alteraciones genéticas y epigenéticas, de la cual se han descrito al menos dos vías moleculares (10).

En la vía de la MSI, como ya se mencionó previamente, se trata de tumores hipermutados debido a la dMMR del ADN, que acelera aún más la acumulación de mutaciones en nucleótidos individuales y con ello se favorecen alteraciones en la longitud de secuencias repetitivas de microsatélites en el genoma (10).

En la vía CIN (inestabilidad cromosómica, por sus siglas en inglés), frecuentemente se observan tumores no hipermutados con alteraciones en el número de copias de ADN (9). En este modelo, la carcinogénesis comienza con la inactivación o

eliminación del gen supresor APC, seguido de la activación de KRAS (7-9). La afectación de KRAS se observa comúnmente en el codón 12 y 13, lo que da como resultado una proteína RAS capaz de activar las vías que conducen a la proliferación y supervivencia celular (10). Las mutaciones de KRAS se encuentran en el 35-45% de los CCR, y son frecuentemente identificadas en el LCRC, ya que la vía CIN es la principal en estas neoplasias (5,8). Mientras que los tumores RCRC tienden a desarrollarse por MSI (6).

Clasificación del TNM en CCR	
Definición del tumor primario (T)	
TX	No se puede clasificar el tumor primario
T0	No evidencia del tumor primario
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor que invade la mucosa
T2	Tumor que invade la muscular propia
T3	Tumor que invade la muscular propia a través del tejido pericolónico
T4a	Tumor que penetra la superficie del peritoneo visceral
T4b	Tumor que invade y/o adhiere a otros órganos o estructuras
Estadificación de ganglios linfáticos regionales (N)	
NX	Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser clasificados
N0	No hay metástasis a ganglios linfáticos regionales
N1	1-3 ganglios linfáticos son positivos, o cualquier número de depósitos tumorales están presentes y todos los ganglios son negativos
N1a	1 ganglio linfático regional positivo
N1b	2-3 ganglios linfáticos regionales positivos
N1c	No hay ganglios regionales positivos, pero hay depósitos en subserosa, mesenterio o tejidos pericólicos o perirrectales sin metástasis nodal
N2a	≥4 ganglios linfáticos positivos
N2b	≥7 ganglios linfáticos positivos
Estadificación de metástasis a distancia (M)	
M0	Sin metástasis a distancia
M1a	Metástasis confinada a 1 órgano o sitio, identificada sin metástasis peritoneal
M1b	Metástasis confinada a 2 o más órganos o sitios, identificada sin metástasis peritoneal
M1c	Metástasis a la superficie peritoneal sola o con otros órganos afectados

Tabla 1. Clasificación TNM. Modificado de Brenner H *et al.* (5)
TNM: Tumor, nódulo, metástasis. CCR: Cáncer Colorrectal.

Estadificación de la AJCC (8va edición)			
Estadio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	1-2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1-T2	N1-N1c	M0
	T1	N2a	
IIIB	T3-T4a	N1-N1c	M0
	T2-T3	N2a	
	T1-T2	N2b	
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	
	T4b	N1-N2	
IVA	Cualquiera	Cualquiera	M1a
IVB	Cualquiera	Cualquiera	M1b
IVC	Cualquiera	Cualquiera	M1c

Tabla 2. Estadificación del CCR del AJCC (*American Joint Committee on Cancer*). Modificado de Brenner H *et al.* (5)
CCR: Cáncer Colorrectal.

Un tercer mecanismo, el fenotipo metilador de la isla CpG, está relacionado con la metilación aberrante en varios genes, y se observa comúnmente en casos esporádicos con dMMR y tumores con MSI-H.

Factores de riesgo y factores protectores

Ya que la mayoría de los CCR son esporádicos (75% tienen historia familiar negativa) y solo el 5-10% presentan un síndrome hereditario (con factores genéticos), se reconoce que los factores adquiridos (ambientales) juegan un papel importante en este caso. En la tabla 3 se resume el nivel de afectación de estos factores con respecto a la neoplasia colorrectal. Algunos de los principales factores de riesgo se mencionan a continuación.

REVISIÓN NARRATIVA DE LA LITERATURA. De la Cruz-Vázquez IJ *et al.*

Influencia de los diversos factores de riesgo	
Factores sociodemográficos	
Vejez	+++
Sexo masculino	++
Historia familiar	++
Enfermedad inflamatoria intestinal	++
Diabetes	+
Aspirina	-
Factores del estilo de vida	
Tabaquismo	+
Alcoholismo	+
Obesidad	+
Actividad física	-
Factores dietéticos	
Alto consumo de carnes rojas y procesadas	+
Frutas y vegetales	-
Fibra	-
Pescado	-

Tabla 3. Revisión del riesgo y factores preventivos del CCR. Modificado de Brenner H *et al.* (5)

(+++) Incremento de riesgo muy alto, (++) Incremento de riesgo alto, (+) Incremento de riesgo moderado, (-) Reducción del riesgo moderado.

CCR: Cáncer Colorrectal.

Exceso de peso corporal e inactividad física

La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) concluyó que existe evidencia que avala que el sobrepeso y el sedentarismo aumentan el riesgo de CCR (9). Cuando el índice de masa corporal (IMC) aumenta de 23 kg/m² a 30 kg/m², el riesgo de CCR aumenta 50% en hombres y 25% en mujeres, mientras que un aumento en los niveles de actividad física se asocia con una reducción aproximada del 40% en el riesgo (9).

Tabaquismo

Este factor se ha asociado con un mayor riesgo de pólipos adenomatosos en el intestino grueso (lesiones precursoras de CCR). La IARC menciona que existe evidencia suficiente de que fumar causa CCR (7). Se ha encontrado que, en comparación con los que nunca fumaron, los que alguna vez fumaron y los exfumadores tienen un mayor riesgo

de CCR. El hecho de fumar y de haber fumado anteriormente está relacionado positivamente con el cáncer de colon proximal, pero no con el distal.

Alcoholismo

La IARC menciona que hay evidencia suficiente para concluir que el consumo de bebidas alcohólicas está relacionado con el CCR, si bien el riesgo solo puede aumentar a niveles relativamente altos de ingesta (>30 g por día). La evidencia indica que todas las bebidas alcohólicas tienen el mismo efecto. Esto debido a que el consumo de alcohol provoca exposición al acetaldehído, el que tiene efectos genotóxicos y cancerígenos (9).

Factores dietéticos

Los niveles de vitamina D en la sangre se asocian inversamente con el riesgo de CCR. La asociación fue más fuerte para el cáncer rectal que para el cáncer de colon.

La evidencia que relaciona la ingesta de fibra dietética con la prevención del CCR es contradictoria debido a la existencia de asociaciones débiles o nulas.

El consumo de carne roja se relaciona con un mayor riesgo de CCR, probablemente debido a los hidrocarburos aromáticos policíclicos formados durante el proceso de cocción (9).

Se ha reportado que el elevado consumo de frutas y verduras, a su vez, reduce el riesgo de CCR en un 62% (9). Un patrón de 'dieta prudente' (ingesta alta de carne blanca, productos lácteos, vegetales crudos y fruta total) o un patrón de 'dieta tradicional' (ingesta alta de postres, verduras cocidas, todos los tubérculos y legumbres) protege contra el CCR. En su contraparte, un patrón de dieta típico de países industrializados (altas ingestas de carne roja, carne procesada y huevos totales) se asoció con un aumento del riesgo de cáncer de 2.6 veces en hombres y de 1.95 en las mujeres (9).

Historia familiar

Tener un familiar de primer grado con CCR, poliposis adenomatosa familiar (PAF), o poliposis hereditaria, aumenta el riesgo de CCR quizás debido a una combinación de factores hereditarios y factores ambientales (7). Butterworth *et al.* mostraron que tener uno o más familiares de primer grado afectados acrecentó el riesgo de CCR dos veces. El cual aumenta a medida que el número de familiares de primer grado afectados se amplía. El riesgo fue mayor en aquellos con familiares diagnosticados a una edad temprana (9).

Un subgrupo de los casos de CCR está formado por aquellos pacientes afectados por un síndrome hereditario (5-10%). El síndrome más común en esta categoría es el síndrome de Lynch (mutación en alguno de los genes de reparación de desajuste de ADN: MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) (9).

El segundo síndrome de CCR hereditario más común es la PAF. Este síndrome es causado por mutaciones en el gen APC, que controla la actividad de la vía de señalización de Wnt4, que regula los procesos de la renovación del epitelio del intestino. La mayoría de los pacientes con PAF desarrollan adenomas y CCR a una edad temprana.

Otros síndromes hereditarios la poliposis asociada con mutaciones en el gen MUTYH, síndrome de Peutz Jeghers, poliposis serrada y poliposis juvenil (11).

Anticonceptivos orales y terapia de reemplazo hormonal postmenopáusica

La IARC menciona que los anticonceptivos orales y la terapia hormonal postmenopáusica con estrógeno no aumentan el riesgo de CCR. De hecho, los datos indican que estos pueden reducir el riesgo de CCR (9).

Grodstein *et al.* demostró que la terapia hormonal se asoció con una reducción del 20% en el riesgo de CCR. Por su parte, Bosetti *et al.* describió que las usuarias de anticonceptivos orales tenían un riesgo 19% menor de CCR. Sin embargo, las dosis óptimas de la terapia postmenopáusica no son claras y debe sopesarse que los anticonceptivos orales aumentan el riesgo de cáncer de mama y eventos cardiovasculares (9).

Antinflamatorios no esteroideos (AINEs)

La aspirina y otros AINEs reducen el riesgo de CCR. El uso de aspirina (cualquier dosis) reduce el riesgo de cualquier adenoma en el intestino grueso en 17% y el de adenomas avanzados en 28% (9).

Un análisis reciente mostró que el uso de aspirina causa reducción del 24% en la incidencia y del 35% en la mortalidad por CCR (9). Se ha descrito que el uso diario de aspirina por 5 años o más reduce el riesgo de muerte por CCR en 21% de 0-10 años, 41% de 10-20 años y 40% de 0-20 años de seguimiento (9).

Sin embargo, debido a que el uso prolongado de AINEs puede propiciar enfermedad vascular cerebral (EVC) hemorrágica, sangrado gastrointestinal, etc., la decisión final de utilizar este fármaco para prevención primaria de CCR debe ser individualizada, sobre todo cuando el riesgo de cáncer es promedio y sin factores agregados (9).

Manifestaciones clínicas

El CCR se puede presentar de diversas formas: con signos y síntomas sospechosos, como lo son los cambios en el hábito intestinal, sangrado rectal, y anemia; durante la admisión de urgencia en un paciente con obstrucción intestinal y peritonitis; o en individuos asintomáticos en los que se diagnostica de manera incidental (8,12). En estos últimos, la mayoría de los pacientes tienen un estadio temprano de CCR que se diagnostica con un crecimiento neoplásico en la luz intestinal identificado en un estudio de tamizaje (13).

Las manifestaciones más comunes (74% de los casos) son los relacionados con cambios en los hábitos intestinales (tenesmo y disminución del calibre de las heces), sangrado rectal (51%), presencia de masa rectal (24.5%) o masa abdominal (12.5%), anemia microcítica hipocrómica (9.6%), dolor rectal, y en un 3.8% de los pacientes también se presenta dolor abdominal (13,14).

De estos, dependiendo de la localización del tumor, se ha reportado que los datos clínicos varían (ver tabla 4). Por ejemplo, los cambios en los hábitos intestinales son más comunes en el LCRC, debido a que el contenido fecal es más líquido en el colon proximal y la luz intestinal más amplia como para presentar prematuramente problemas obstructivos (15,16).

Asimismo, si bien la hematoquecia es más común en recto y sigmoides que en el RCRC, la anemia es más común cuando el lado derecho es el afectado puesto que estos tumores tienen una mayor pérdida sanguínea diaria (14,15).

En concordancia con lo ya dicho, en el estudio de Baran *et al.* los autores identificaron la prevalencia de algunos de los signos y síntomas del CCR en relación con el sitio. En el grupo del RCRC, los cuatro principales fueron la anemia (49.7%), dolor abdominal (29.2%), cambios en los hábitos

REVISIÓN NARRATIVA DE LA LITERATURA. De la Cruz-Vázquez IJ *et al.*

intestinales y astenia (26.7%); y en el LCRC el sangrado de tracto gastrointestinal bajo (56.1%), cambios en los hábitos intestinales (42.8%) y el dolor abdominal (32%) (8,17).

Diagnóstico

Sobre la localización como uno de los primeros pasos para caracterizar a la enfermedad, la mayoría de los tumores se encuentran en el recto (37%) y sigmoides (31%), siendo menos frecuentes en colon ascendente (9%), ciego (8%), colon descendente (5%), colon transverso (4%), ángulo hepático (4%) y ángulo esplénico (2%). Aproximadamente el 65% de los cánceres de colon son distales al ángulo esplénico y altamente detectables por sigmoidoscopia, mientras que el 35% no (6,8). La colonoscopia completa o la colonografía por tomografía computarizada (TC) es obligatoria para detectar cánceres sincrónicos, los cuales están presentes en el 2–4% de los pacientes. Si esto no es posible antes de la operación, la visualización completa del colon debe realizarse dentro de los seis meses posteriores a la resección curativa (8).

El diagnóstico definitivo del CCR se realiza histológicamente a partir de muestras de biopsia tomadas durante la colonoscopia, y el método más preciso para definir las etapas avanzadas del tumor es el uso de la resonancia magnética (RM) (6,8).

Tanto para el cáncer rectal como para el de colon, se deben descartar metástasis a distancia (20% de

los pacientes con CCR recién diagnosticado la presentan). Ya que la ubicación más común es el hígado y la segunda es el pulmón, se deben tomar imágenes del hígado con CCR (TC con sensibilidad de 83.6% o RM con sensibilidad de 88,2%) en todos los pacientes (6,8).

Pronóstico

Las tasas de supervivencia a 5 y 10 años para las personas con CCR son del 65% y 58%, respectivamente. Sin embargo, esta es variable según el tipo y la etapa (18).

El estudio de Steinberg *et al.* demostró una peor supervivencia para pacientes en estadio III con mutación en KRAS que en aquellos pacientes con el genotipo silvestre de KRAS. Otros de los genes relacionados con la supervivencia son el KISS1 y KISSR, cuya expresión génica aumenta la tasa de supervivencia de 44.3% y 39.3% a 73.7% y 67.9%, respectivamente. Los pacientes con altos niveles de KISS 1 muestran menor índice de metástasis, por lo tanto, este podría ser un marcador pronóstico y terapéutico prometedor en el CCR (10,18).

Los rangos de supervivencia son diferentes según la etapa, 90% para la enfermedad localizada, 68% para la enfermedad regional con ganglio linfático afectado, y 10% por enfermedad diseminada (18). La tasa de mortalidad varía con una muy leve elevación en el sexo femenino para cáncer de colon (51% contra 49%) y en el sexo masculino para los

Características de un tumor colorrectal ubicado en el lado derecho e izquierdo

RCRC	LCRC
Adenocarcinoma mucinoso / Adenoma serrado sésil	Adenocarcinoma vellosos / Tubular
Morfología plana	Morfología polipoide
Metástasis en región peritoneal	Metástasis a hígado o pulmones
Más común en edades avanzadas	Más común en personas jóvenes
Más predominante en mujeres	Más predominante en varones
Mejor pronóstico en estadios temprano	Mejor pronóstico en estadios tardíos
Responde bien a la inmunoterapia	Responde bien a quimioterapia adyuvante, incluyendo la estándar.

Tabla 4. Características de un tumor colorrectal ubicado en el lado derecho e izquierdo. Se presentan las diferencias que hay entre el RCRC y LCRC. Información de Baran *et al.* (8)

RCRC: Cáncer colorrectal en lado derecho. LCRC: Cáncer colorrectal en lado izquierdo.

cánceres que afectan colon y recto (53 contra 46%). En ambas poblaciones, la metástasis (50-60% la desarrollarán) a hígado es la principal causa de muerte (5).

Prevención

La importancia de realizar estudios de tamizaje de CCR radica en que en la mayoría de los casos el desarrollo lento de esta enfermedad permite que los casos sean curables al detectarlos en etapas tempranas (24). Tan solo el uso de la sigmoidoscopia flexible ha mostrado reducir de un 28% a 18% la incidencia y de un 50% a 32% la mortalidad del CCR (19). Además, la mortalidad se puede reducir a un 16% con un abordaje anual basado en el análisis de sangre oculta en heces (24). La prueba de guayaco (o guayacol) tiene alta especificidad, pero poca sensibilidad, por lo que se han desarrollado y utilizado cada vez más las pruebas inmunoquímicas fecales para detectar hemoglobina (3). Estas pruebas incluyen la posibilidad de realizar una cuantificación automatizada y estandarizada de hemoglobina en heces, lo que disminuye la cantidad de falsos positivos (9).

Las pautas de detección nacionales e internacionales recomiendan para el tamizaje del CCR el uso de la prueba de sangre oculta fecal (Guayaco) anual, bianual o pruebas inmunoquímicas fecales, sigmoidoscopia flexible cada 5 años, o colonoscopia cada 10 años a partir de los 50 años para las personas con riesgo promedio. Una prueba de Guayaco o inmunoquímica fecal positiva debe ser seguida por una colonoscopia. Si se detectan adenomas, adenomas serrados, pólipos hiperplásicos grandes (>1 cm), pólipos hiperplásicos ubicados en el colon proximal y pólipos mixtos en la sigmoidoscopia o colonoscopia, es obligatoria la extirpación completa de estas lesiones (5).

Para las personas con mayor riesgo, como los familiares de primer grado de las personas diagnosticadas con CCR a edades tempranas, se recomienda comenzar el tamizaje a partir de los 40 años o 10 años antes del caso más joven en la familia inmediata (5). Para el grupo de alto riesgo por antecedentes personales (PAF, cáncer de colon

hereditario sin poliposis o enfermedad inflamatoria intestinal) se establecen programas de prevención especializados y mucho más rigurosos que comienzan en la vida temprana (5).

Conclusión

El CCR es una de las neoplasias malignas con mayor morbimortalidad a nivel nacional e internacional. Sin embargo, gracias a su desarrollo lento y a las pruebas de *screening* actualmente implementadas es altamente curable y prevenible.

Todo personal de la salud debe saber identificar los factores de riesgo y asociarlos a los síntomas del paciente para así realizar un diagnóstico temprano. Hoy en día, con los estudios que han permitido establecer la correlación entre manifestaciones clínicas y localización, a partir del interrogatorio y exploración física es posible sospechar el sitio en el que se encuentra la neoplasia. Con esto, se cuenta con otra herramienta para ofrecer un pronóstico.

A pesar de que ya se han desarrollado múltiples abordajes para el tratamiento del CCR, es necesario invertir recursos en otras áreas, como la prevención y diagnóstico temprano. Además, con este mismo objetivo de disminuir la incidencia de esta patología, todo personal de la salud debe de seguir promoviendo las propuestas ya hechas, como la implementación de estilos de vida saludables, la actividad física, el consumo de una cantidad adecuada de frutas, verduras y fibra, y el cese del tabaquismo.

Referencias

1. International Agency for Research on Cancer. Cancer in México 2018. (Revisado 20 Ago 2020) Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/484-mexico-fact-sheets.pdf>
2. International Agency for Research on Cancer. Colorectal cancer 2018 (Revisado 20 Ago 2020) Disponible en: https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/10_8_9-Colorectum-fact-sheet.pdf
3. Gobierno de Navarra Diagnóstico de situación. Navarra 2012 Departamento de Salud. 2012. Revisado en: https://studylib.es/doc/8339908/diagnostico-situacion_julio---gobierno

REVISIÓN NARRATIVA DE LA LITERATURA. De la Cruz-Vázquez IJ *et al.*

4. Kuipers E J, et al Colorectal cancer. Nature Reviews Disease Primers. 2015. 1: 15065. DOI:10.1038/nrdp.2015.65.
5. Brenner H, Kloor M y Pox C P. Colorectal cancer, The Lancet; 2014. 383: 1490–1502, DOI: doi:10.1016/s0140-6736(13)61649-9
6. Granados R J J, et al Colorectal cancer: a review, International Journal of Research in Medical Sciences; 2017, 5(11):4667-4676. DOI: 10.18203/23206012.ijrms.20174914
7. Cienfuegos JA, et al. Clínico-pathological and oncological differences between right and left-sided colon cancer (stages I-III): analysis of 950 cases. Revista Española de enfermedades digestivas; 2018, 110(3):138-144. DOI: 10.17235/reed.2017.5034/2017
8. Baran B Difference Between Left-Sided and Right-Sided Colorectal Cancer: A Focused Review of Literature, Gastroenterology Research; 2018, 11(4):264-273 DOI: <https://doi.org/10.14740/gr1062w>
9. Sierra MS, Forman D. Etiology of colorectal cancer (C18-20) in Central and South America. In: Cancer in Central and South America. Lyon: International Agency for Research on Cancer. 2016 revisado en: http://www-dep.iarc.fr/CSU_resources.htm,
10. Markowitz S D, et al Molecular Basis of Colorectal Cancer, The New England Journal of Medicine;2000, 361:2449-60. DOI: 10.1056/NEJMra0804588
11. Moreira L, Castells A, Castellví S. Libro de Gastroenterología y Hepatología. Problemas comunes en la práctica clínica. 2ª Edición, Asociación Española de Gastroenterología, 2012 p 607-616.
12. Ross P J, Srikandarajah K, y Naurois J Right versus left-sided colon cancer: Is it time to consider these as different diseases? Australian Institute of Medical and Clinical Scientists, 2018 5(3): 303–315. DOI: 10.3934/medsci.2018.3.303
13. Speights VO, et al. Colorectal cancer: current trends in initial clinical manifestations. Southern Medical Journal; 1991, 84:575. Citado en PubMed PMID: 2035076
14. Hamilton W, Round A, Sharp D, Peters TJ. Clinical features of colorectal cancer before diagnosis: a population-based case-control study. British Journal of Cancer; 2005, 93:399. DOI: 10.1038/sj.bjc.6602714
15. Rizk SN, Ryan JJ. Clinicopathologic review of 92 cases of colon cancer. South Dakota journal of medicine; 1994 47:89. Citado en PubMed PMID: 8184311
16. Saidi HS, Karuri D, Nyaim EO. Correlation of clinical data, anatomical site and disease stage in colorectal cancer. East African Medical Journal; 2008 85:259. DOI: 10.4314/eamj.v85i6.9622
17. Majumdar SR, Fletcher RH, Evans AT. How does colorectal cancer present? Symptoms, duration, and clues to location, American Journal of Gastroenterology;1999 94:3039. DOI: 10.1111/j.1572-0241.1999.01454.x
18. Steinberg SM, Barkin JS, Kaplan RS, Stablein DM. Prognostic indicators of colon tumors. The Gastrointestinal Tumor Study Group experience. American Cancer Society; 1986, 57:1866. DOI: doi:10.1002/10970142(19860501)57:9<1866::aid-cnrcr2820570928>3.0.co;2-t
19. Inadomi J M. Screening for Colorectal Neoplasia, The New England Journal of Medicine; 2017, 376:149-56. DOI: 10.1056/NEJMcp1512286

REVISIÓN NARRATIVA DE LA LITERATURA

Beneficios del trasplante de células madre en comparación con las intervenciones convencionales en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1.

Benefits of stem cell transplantation compared to conventional interventions in the treatment of type 1 diabetes mellitus.

Carlos Martínez-Zarazúa,¹ María Gabriela Torres-Rivera²

Editor: Maureen Yolanda Salas-Isaac²

Revisor: Sandra Obdulia Caballero³

Recibido en enero 14, 2020; revisado, noviembre 1, 2020; aceptado, febrero 16, 2021; publicado, enero 1, 2022.

Cómo citar este artículo: Martínez-Zarazúa C, Torres-Rivera MG. Beneficios del trasplante de células madre en comparación con las intervenciones convencionales en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1. Ósmosis Revista Médica Estudiantil. 2022; (1): 18-27.

La propiedad intelectual de este artículo le pertenece a los autores. "Ósmosis Revista Médica Estudiantil" es un proyecto de libre acceso y se rige completamente bajo el criterio legal de *Creative Commons* en su licencia Atribución-No Comercial- Sin Derivadas 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

Key words

Type 1 diabetes mellitus
Mesenchymal stem cells
Pancreatic islets
Treatment
Transplantation

Correspondencia:

Carlos Martínez-Zarazúa
carlos.mtz.zarazua@gmail.com

¹ Universidad Guadalajara Lamar.

² Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Jalisco, México.

³ IMSS Centro Médico Nacional de Occidente.

Abstract

Type 1 diabetes mellitus is a disease characterized by the autoimmune response against pancreatic β cells, which manifests clinically as insulin production failure, with the consequent alteration in glucose homeostasis. Since this metabolic disease currently represents a globally growing problem, different therapeutic approaches have been developed over time to stop the progression of the disease. One of them is stem cell therapy, which represents the cusp of treatments for this pathology. This article aims to expose to the medical community the types and characteristics of stem cells used in a therapeutic way to control this disease, as well as the most recent advances about this promising technique.

Introducción

La diabetes mellitus (DM), es una enfermedad de tipo crónico-degenerativa que se ha caracterizado por su alta prevalencia en todo el mundo, siendo un problema pandémico actual.

En términos generales, se debe a la pérdida progresiva cuantitativa o cualitativa de las células β del páncreas que repercute directamente en el funcionamiento de la insulina, el

Resumen

La diabetes mellitus tipo 1 es una enfermedad caracterizada por la respuesta autoinmune contra las células β pancreáticas, que se manifiesta clínicamente como insuficiencia en la producción de insulina, con la consiguiente alteración en la homeostasis de la glucosa. Dado que actualmente esta patología metabólica representa un problema creciente a nivel mundial se han desarrollado diferentes abordajes terapéuticos a lo largo del tiempo con el fin de detener la progresión de la enfermedad. Uno de ellos, es la terapia con células madre, la cual representa la cúspide el tratamiento.

El presente artículo pretende exponer a la comunidad médica los tipos y las características de las células madre utilizadas de forma terapéutica para el control de la diabetes mellitus tipo 1, así como los avances más recientes en relación con esta técnica prometedora.

Palabras clave: Diabetes mellitus tipo 1, Células madre mesenquimales, Islotes pancreáticos, Tratamiento, Trasplante.

producto que sintetizan y secretan para intervenir en el metabolismo de la glucosa y mantener su homeostasis. Por esto, la principal manifestación de la DM es la hiperglucemia (1).

Con el paso del tiempo, esta patología se ha clasificado en distintos tipos según su etiología. Actualmente, la Asociación Americana de la Diabetes (ADA, por sus siglas en inglés) clasifica la DM de la siguiente manera (1, 2):

Diabetes tipo 1 (DM1): Debida a la destrucción de las células β pancreáticas, que ocasiona déficit total de insulina.

Diabetes tipo 2 (DM2): Generada por la resistencia a la insulina resultando en el déficit progresivo de la secreción de insulina.

Diabetes mellitus gestacional (DMG): Se refiere a la DM que es diagnosticada en pacientes sin antecedentes de la patología entre el 2do y 3er trimestre del embarazo.

Tipos específicos de diabetes debidas a otras causas: Engloba todos los demás tipos de DM, como la DM monogénica (neonatal, tipo MODY o *maturity-onset diabetes of the young*), DM de tipo LADA (o *latent autoimmune diabetes of adult*), las enfermedades propias del páncreas exocrino como fibrosis quística y DM producida por fármacos (antirretrovirales, glucocorticoides, entre otros).

La fisiopatología de la DM1 es bien comprendida, por lo que, actualmente, las terapias para abordarla están en constante avance e investigación. Una de ellas es el trasplante con células madre (TCM), una terapia innovadora para esta patología. El objetivo

de esta revisión es presentar a la comunidad médica los avances y la evidencia más actualizada sobre los beneficios terapéuticos de esta intervención en comparación con las terapias convencionales.

Metodología

La búsqueda de artículos fue automatizada, en las siguientes bases de datos: *PubMed*, *SciELO*, *Google Académico*, *UpToDate* y *ACCESSSS*. Las palabras clave utilizadas fueron: diabetes mellitus tipo 1, células madre mesenquimales, tratamiento y trasplante. Los criterios de inclusión de los artículos fueron: artículos con antigüedad menor o igual a 5 años a la fecha, en idiomas español e inglés, estudios preclínicos, clínicos y experimentales y artículos de revisión.

Los criterios de exclusión fueron artículos de revisión de casos con antigüedad mayor a 5 años a la fecha, artículos que abordaran o compararan resultados del trasplante de células madre mesenquimales como tratamiento de la DM2 con terapia génica.

Diabetes en México y en el mundo

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2018 arrojó datos de alta relevancia sobre la DM, de los cuales el más contundente es que el número de personas que la padecen en el mundo ha incrementado. En el año de 1980 su prevalencia mundial en adultos (personas mayores de 18 años) era de 4.7% y hacia el 2014 aumentó al 8.5%, afectando a países con ingresos bajos y medianos. En un contexto global, son cifras alarmantes y de

Beneficios del trasplante de células madre en comparación con las intervenciones convencionales en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1

gran importancia ya que se estima que en el año 2015 se dieron 1.6 millones de muertes por causa directa de la DM (3).

Según el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), en 2017, la DM fue la segunda causa de muerte más común (el primer puesto lo tienen las enfermedades cardiovasculares con 141,619 defunciones, equivalente al 20.1%), con un total de 106,525 defunciones (15.2%) (3). La prevalencia entre hombres y mujeres es muy similar (hombres: 52,309, mujeres: 54,216), dato que es congruente con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino (ENSANUT MC) del 2016, cuyos resultados mostraron que el 46.4% de las personas que padecen DM en México no realizan medidas preventivas para retrasar o evitar futuras complicaciones (3,5). Según el autor Barba, se estima que en el 2030 existirán 11.9 millones de diabéticos, es decir, un incremento del 175% (6).

La Federación Mexicana de Diabetes A. C., publicó un recurso gráfico (ver figura 1) para mostrar de una forma visual el incremento de las muertes por DM en México a lo largo de los años desde 1980 hasta el 2016 (7). La DM1 cobra diferente relevancia epidemiológica, debido a que no es el principal tipo de DM que se presenta al ocurrir únicamente en el 5-10% de todos los casos (6).

A nivel mundial, la prevalencia de DM1 está situada entre 0.8 y 4.6/1,000 habitantes, con mayor incidencia en la infancia, entre los 10 y los 14 años (8). En una publicación de la revista *Diabetes Research and Clinical Practice*, se realizó un análisis de la base de datos del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) sobre los casos de DM1, cuya información fue recopilada del 2000 al 2018. Sus resultados constataron que, en dicho periodo, el número de casos incidentes con DM1 disminuyó de 3.4 a 2.8 por 100,000 personas aseguradas para sujetos menores de 20 años. Se observó un incremento en el período 2000–2006, seguido de una disminución para el período 2006–2018 (9).

Etiología y fisiopatología de la DM1

La DM1 es considerada una enfermedad autoinmune crónica donde el sistema inmune genera autoanticuerpos contra diversos componentes importantes para el control glucémico, como lo son la enzima ácido glutámico

descarboxilasa (GAD, por sus siglas en inglés), la tirosin fosfatasa 2 (IA2, *tyrosine phosphatase-like insulinoma antigen 2*), la insulina (IAA, *insulin autoantibody*) y su precursora, entre otros. No obstante, son considerados de mayor relevancia clínica los autoanticuerpos dirigidos a las células que conforman los islotes pancreáticos, pues aquí se incluyen los anticuerpos anti-IA2, los que al estar presentes en el 85-90% de los pacientes con DM1 tienen la mayor utilidad para el diagnóstico (10).

Factores de Riesgo

La aparición de DM1 se presenta principalmente en pacientes genéticamente susceptibles que se han expuestos a determinados factores ambientales. Esta enfermedad se presenta de forma clínica hasta que existe una destrucción severa de las células β pancreáticas (90% aproximadamente) (11).

Susceptibilidad genética

El riesgo de desarrollar esta enfermedad aumenta significativamente en los familiares de un paciente. Los hijos de madre afectada tienen 1-4% de posibilidad; hijos de padre afectado, 3-8%; hijos de



Figura 1. Defunciones por Diabetes en México. Se puede apreciar el gran incremento que han tenido las muertes por esta patología. Realizado por la Federación Mexicana de Diabetes (4).

REVISIÓN NARRATIVA DE LA LITERATURA. Martínez-Zarazúa C *et al.*

ambos padres afectados, 30%; hermano del paciente afectado, 3-10%; gemelo dicigoto, 8%; gemelo monocigoto, 30-65%; y personas sin antecedentes familiares, 0.4% (12).

Los principales genes asociados con el riesgo a desarrollar DM1 (ver tabla 1) forman parte del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC, por sus siglas en inglés), pero solo los alelos del antígeno leucocitario humano (HLA, por sus siglas en inglés) presentes en menos del 50% de los pacientes en el cromosoma 6p21 tienen un gran efecto cuantificable, seguidos de los polimorfismos del gen de insulina (cromosoma 11) y PTPN22. Aunque también se han identificado algunos loci que confieren riesgo compartido con la enfermedad celíaca, estos son muy variables y difíciles de utilizar como predictores de riesgo (13).

Factores disparadores de la DM1

Existen múltiples factores que se han postulado como disparadores de esta enfermedad, tales como: a) infecciones virales, particularmente infecciones respiratorias (sarampión) o por enterovirus (*Coxsackie*); b) vacunas; c) dieta, ya que algunos componentes de la leche de vaca (albúmina o β -caseína) y la exposición temprana a cereales (particularmente con gluten) se han identificado como inmunogénicos y como favorecedores al desarrollo de autoanticuerpos. Por su parte, las dietas elevadas en ácidos omega 3 y el consumo de suplementos de vitamina D, se reconocen por su papel protector al disminuir la respuesta inflamatoria; d) deficiencia de vitamina D; e) mayor nivel socioeconómico; f) obesidad; g) factores perinatales, como la edad materna (>25

años), antecedentes de preeclampsia, enfermedad respiratoria neonatal e ictericia (asociada a incompatibilidad AB0); h) el alto peso al nacer para la edad gestacional y la menor edad gestacional al nacer aumentan el riesgo, mientras que el bajo peso al nacimiento y la talla baja tienden a disminuirlo.

Asimismo, estos pacientes son propensos a desarrollar otros trastornos autoinmunes como tiroiditis de Hashimoto, enfermedad celíaca, enfermedad de Graves, enfermedad de Addison, vitíligo, hepatitis autoinmune, miastenia gravis y anemia perniciososa (13).

Terapia convencional

La destrucción crónica de las células β pancreáticas da lugar a la deficiencia parcial o total (en la mayoría de los casos) de insulina. La base principal del tratamiento para los pacientes con DM1 es la administración de insulina exógena, además de su combinación con hábitos de vida saludable.

La insulino terapia debe adaptarse para cubrir las necesidades basales a lo largo de un período de 24 horas y debe parecerse lo más posible a la secreción fisiológica normal según la edad, peso, estado de desarrollo, actividad física y patrones alimenticios del individuo. Para ello, actualmente se disponen de numerosos esquemas a partir de una amplia variedad de métodos de administración, como plumas, viales y bombas de insulina, cuyo propósito es equilibrar el estado glucémico para así reducir el riesgo de secuelas a corto, mediano y largo plazo de la hiperglucemia crónica (11).

Se ha demostrado que los valores de HbA1c

Genes HLA	Enfermedad celíaca	Varios	Protectores
<ul style="list-style-type: none"> HLA-DR3 DQB1*0201 (DR3-DQ2) DQB1*0302 (DR4-DQ8) DR4 HLA-DQα HLA-DQβ HLA-DR 	<ul style="list-style-type: none"> RG51 IL8RAP CCR5 TAGAP SH2B3 PTPN2 	<ul style="list-style-type: none"> Preproinsulina PTPN22 CTLA-4 Helicasa inducida por IFN Receptor de IL2 (CD25) Gen de tipo lectina (KIA0035) ERBB3e BACH2 PRKCQ CTSH C1QTNF6 	<ul style="list-style-type: none"> DR4 subtipos DRB1*0403 DPB1*0402 DQB1*0602 DRB1*1501 DQA1*0102 DQB1*0602

Tabla 1. Genes asociados al riesgo de DM. Información de Pietropaolo (13).

DM: Diabetes Mellitus. HLA: antígeno leucocitario humano

(hemoglobina glucosilada) menores al 7% logran reducir la aparición y progresión de complicaciones microvasculares, y que, además, logran disminuir la morbilidad y mortalidad cardiovascular hasta a niveles encontrados en la población en general. A pesar de ello, resulta difícil lograr dicha meta, ya que se estima que solo entre el 15 y 29% de los pacientes logran llevar la HbA1c a cifras entre 7 y 7.5% (14). Gracias al desarrollo de la biotecnología se han planteado algunas intervenciones que han mostrado mejorar el control metabólico, como el conteo estructurado de carbohidratos guiado por un educador especializado, los microinfusores de insulina, los sensores de glucosa integrados, el uso de análogos ultralentos como insulina degludec o insulina glargina 300 U y el uso de monitoreo *flash* (14).

Por otro lado, existen estudios tales como ACCORD y ADVANCE, en los que se evaluó la relación entre conseguir una meta de HbA1c menor a la establecida de 7% y sus efectos sobre el riesgo cardiovascular en pacientes con DM2; ninguno de los dos estudios pudo demostrar que cifras de HbA1c más bajas disminuyeran el riesgo cardiovascular de los pacientes. El estudio ACCORD se suspendió tras tres años de seguimiento por el aumento de defunciones debidas a cualquier causa en el grupo de pacientes sometidos al tratamiento intensivo. Por su parte, el estudio ADVANCE solo demostró que las cifras bajas de HbA1c que alcanzaron sus pacientes produjeron una reducción del 21% en la nefropatía diabética (15). Así pues, se hace énfasis en la dificultad de lograr el correcto control glucémico en los pacientes con DM, independientemente del tipo.

Células madre

Las células madre (CM) se han perfilado como "revolucionarias" en las últimas décadas y han sido objeto de estudio debido a su potencial terapéutico dado por sus características únicas como su alta tasa de proliferación y regeneración clonal mediante divisiones simétricas (autorrenovación) y su alto grado de potencialidad para diferenciarse en distintos tipos celulares a través de divisiones asimétricas (diferenciación). Así pues, se pueden clasificar en dos grupos: CM embrionarias (utilizadas en la terapia celular) que se obtienen de embriones y cultivos celulares; y las CM adultas u órgano-específicas (utilizadas por la medicina

regenerativa, ingeniería de tejidos y terapia de sustitución celular) que pueden obtenerse principalmente de la médula ósea, sangre del cordón umbilical y tejido adiposo, entre otros (16).

La utilización de CM de forma terapéutica tiene como objetivo la regeneración de aquellos tejidos patológicos, ausentes o deficitarios y la estimulación de la angiogénesis, como en el caso particular de las células de los islotes pancreáticos. Dichas células, se encuentran presentes en la mayoría de los tejidos y son "activadas" mediante estimulantes de colonias granulocíticas para poder ser recolectadas mediante la aplicación de diferentes métodos y técnicas (16).

Las células madre mesenquimales (CMM) son un tipo de CM adultas que poseen una gran plasticidad hacia diversas estirpes celulares, por lo que pueden ser aisladas y expandidas en medios de cultivo. Dichas células expresan diferentes receptores para citocinas y moléculas de adhesión antígenos, además de los antígenos CD73, CD90 y CD105; y en ausencia de antígenos hematopoyéticos también CD34, CD45, CD14 y CD11b (17).

A pesar de que pueden ser extraídas de diferentes tejidos, se ha demostrado que no existen diferencias morfológicas o inmunofenotípicas entre ellas. Por su parte, los resultados de diversos estudios indican que aquellas provenientes de la sangre del cordón umbilical tienen un potencial de diferenciación menor al no poder hacerlo hacia un linaje adipogénico, mientras que las que son aisladas y cultivadas a partir del tejido adiposo tienen un mayor potencial de proliferación que las provenientes de la médula ósea. En adición, las CMM pueden evitar el rechazo alógeno mediante diferentes mecanismos gracias a su gran capacidad inmunomoduladora, cuyo efecto se potencia al exponerse a medios expuestos con gran actividad inflamatoria o con presencia de altos niveles de interferón (IFN) γ (17). Dicha virtud es debida principalmente a que tienen una expresión baja del HLA-I y nula expresión de HLA-II (11).

Gracias a estas características pueden utilizarse para modular reacciones en enfermedades autoinmunes y en el trasplante de médula ósea, y para regenerar tejidos destruidos o dañados, como por ejemplo en la DM, enfermedades

REVISIÓN NARRATIVA DE LA LITERATURA. Martínez-Zarazúa C *et al.*

neurodegenerativas o en cardiopatías. Su uso está basado en las investigaciones preclínicas que demostraron su utilidad y en las ventajas que ofrecen sobre otras formas de tratamiento, como lo es su uso ilimitado e independiente del número de donantes disponibles. En consecuencia, la terapia con CMM representa por sí sola una fuente a largo plazo de donde obtener los productos celulares necesarios para obtener resultados exitosos (11, 17).

Estudios preclínicos

Existe una gran cantidad de estudios preclínicos que evalúan la utilidad de la TCM para el abordaje de los pacientes con DM1. Kakkar *et al.* en 2018, resumieron los principales estudios concluidos en ratones y ratas. En estas publicaciones (ver tabla 2) se demostró la efectividad de los tratamientos realizados de distintas maneras en roedores (18).

Trasplante de células madre

Trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas

Las células madre hematopoyéticas (CMH) son aquellas que dan lugar a todas las células que componen el tejido sanguíneo (mieloides y linfoides) a través de la hematopoyesis en la médula ósea roja. Su utilización no se limita por la fuente de donde provienen, y al trasplantar células que provienen del mismo paciente (trasplante autólogo) se reducen al mínimo los problemas de rechazo, de tal forma que la función de los órganos se puede restaurar e inclusive puede mejorar tras el procedimiento terapéutico (11). El trasplante alogénico, por su parte, es aquel en el que el donador no es idéntico genéticamente al receptor (19).

No.	Animales	Tipo de intervención y tratamiento	Resultados
1	Ratones	1×10^5 CMM por inyección intraperitónica o intravenosa (inmunomodulación).	Infiltración reducida de células T a islotes pancreáticos o asociada con migración preferencial de CMM a ganglios linfáticos pancreáticos.
2	Ratones	0.5×10^6 CMM administradas sistémicamente (inmunomodulación).	Niveles reducidos de glucosa en sangre y un aumento en el número de islotes pancreáticos morfológicamente normales.
3	Ratones	Diferenciación de IPC mediada por químicos.	El trasplante renal subcapsular de estos agregados en ratones hiperglucémicos redujo los niveles circulantes de glucosa en sangre y mantuvo niveles de glucosa comparativamente normales hasta 90 días después del trasplante.
4	Ratones	Diferenciación de IPC mediada por químicos.	Tras el trasplante en ratones diabéticos inducidos por estreptozotocina, impartieron reversión de la hiperglucemia y mejoraron los perfiles metabólicos en respuesta a las pruebas de tolerancia a la glucosa intraperitoneal.
5	Ratones	Diferenciación mediada por virus (PDX-1).	Tras el trasplante en ratones diabéticos STZ, se obtuvo normoglucemia en 2 semanas y se mantuvo durante hasta 6 semanas.
6	Ratas	Diferenciación mediada por virus (PDX-1).	El trasplante de estas células en ratas diabéticas STZ dio como resultado una disminución de la glucosa en sangre y una mayor tolerancia a la glucosa.

Tabla 2. Resumen de los principales estudios preclínicos que utilizan CMM como tratamiento para la DM1 (tabla sintetizada). Tomada de Kakkar *et al.*(18).

CMM: Células Madre Mesenquimales. DM: Diabetes mellitus. IPC: Células de Islotes Pancreáticos. PDX-1: Homeobox pancreático y duodenal 1. STZ: Estreptomocina.

Beneficios del trasplante de células madre en comparación con las intervenciones convencionales en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1

En 2018, se realizó un estudio con el objetivo de evaluar el control metabólico en pacientes con DM1 de reciente diagnóstico durante los 72 meses posteriores a la inmunoblación y trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) autólogas. A 23 pacientes se les sometió a dicha medida terapéutica, y al mes 48 posterior a ella solo 15 requirieron insulino terapia, mientras que el resto no. El grupo control se integró con 8 pacientes que no fueron sometidos a la intervención, pero sí a la terapia convencional. A pesar de que se observó buen control glucémico en todos los pacientes durante la realización del estudio, en los sujetos del grupo control se observaron niveles de glucosa plasmática en ayunas significativamente más altos hasta el mes 36, mientras que los valores de HbA1c fueron significativamente más bajos en el grupo libre de insulina solo a los 24 y 36 meses. Es por ello por lo que dicha opción terapéutica parece limitarse por el tiempo. Las concentraciones de péptido C sérico en ayunas y posprandial fueron más altas en el grupo intervenido en comparación con el grupo control (2).

Trasplante autólogo versus Trasplante alogénico de células madre mesenquimales

Las CMM que, como ya se ha mencionado antes, provienen de diferentes tejidos, pueden ser inducidas para diferenciarse en células productoras de insulina.

En el 2015 se realizó un ensayo prospectivo para evaluar la morbilidad, mortalidad, los efectos secundarios adversos de la terapia con CM y su relación con los cambios en los requerimientos de insulina exógena. Para ello, se integraron dos grupos de pacientes con DM1, el primer grupo recibió trasplante de células madre mesenquimales (TCMM) autólogas derivadas de la médula ósea y el segundo grupo recibió TCMM alogénicas. Los resultados fueron concluyentes: en ninguno de los grupos se presentaron efectos adversos, y en ambos mejoró la HbA1c y el péptido C sérico, al igual que disminuyeron los anticuerpos anti-GAD y disminuyó el requerimiento medio de insulina. El hallazgo de mayor relevancia, comparando ambas terapias, es que en el grupo 1 el péptido C mejoró estadísticamente más que la TCMM alogénicas del grupo 2. Así mismo, el control de glucosa (valorado

a través de la HbA1c) fue mejor en el grupo 1, lo que indica que en este caso existió una mejor respuesta al TCMM autólogas de médula ósea (21).

Por su parte, en 2016 se realizó un estudio clínico aleatorizado con la intención de determinar la seguridad y los efectos de la secreción de insulina secundaria a TCMM provenientes del cordón umbilical y autólogas de la médula ósea en pacientes con DM1 sin inmunoterapia. Así pues, 42 sujetos fueron asignados al azar al brazo de terapia con CMM (21 pacientes en total) o al de atención estándar (grupo control), y se les realizó un seguimiento durante un año con intervalos trimestrales. El punto final primario fue el área del péptido C bajo la curva (ABC) durante una prueba de tolerancia a la glucosa oral al año. Los puntos finales adicionales fueron la seguridad y la tolerabilidad del procedimiento, el control metabólico y la calidad de vida. El tratamiento fue tolerado de forma óptima y las medidas metabólicas mejoraron en los pacientes con la intervención terapéutica, mientras que en el grupo de control no se registraron mejorías, determinando así que el TCMM autólogas de médula ósea es seguro y que ofrece beneficios a este tipo de pacientes (22).

Relevancia clínica de la leptina en la DM

La leptina ha sido objeto de estudio en el tratamiento de la DM, en específico la DM1, por su constante implicación en la homeostasis de la glucosa.

Esta hormona de tipo peptídica secretada por los adipocitos ejerce diversas funciones metabólicas relevantes, entre ellas, a nivel pancreático destaca su contribución en el control de los niveles de glucemia al inhibir la secreción de insulina y glucagón por las células β y α del páncreas, respectivamente. También, tiene la capacidad de aumentar o decrementar la absorción de glucosa por el músculo esquelético, o bien, directamente sobre el hipotálamo puede activar sistemas que responden a la leptina y estimulan al páncreas endócrino y a los tejidos sensibles a la insulina (23).

Es así, que la autora Ulyanova y su equipo, en dos estudios distintos realizados en 2017 y 2019, evaluaron los cambios en los niveles de leptina del

REVISIÓN NARRATIVA DE LA LITERATURA. Martínez-Zarazúa C *et al.*

antes y después de un TCM de dos distintos orígenes. En el estudio del 2017, 7 pacientes de entre 20 y 42 años, se sometieron a TCM pancreáticas fetales (de 12-14 semanas de gestación); y en el segundo, en 2019, a 5 pacientes del mismo rango etario del estudio previo se les trasplantó CMM de médula ósea (obtenidas de la cresta ilíaca de cada paciente y cultivadas durante 3-4 semanas). Los resultados en ambos fueron similares, pues los niveles de leptina aumentaron de 4.63 ± 1.17 ng/mL a 7.71 ± 1.45 ng/mL y de 6.86 ± 1.89 ng/mL a 10.77 ± 1.78 ng/mL a los 3 meses posterior al trasplante en el primer y segundo estudio, respectivamente. Se puede concluir que ambos tipos de TCM son eficaces para incrementar los niveles de leptina y con ello, promover la homeostasis de la glucosa (23, 24).

Trasplante de páncreas

A pesar de que no existe una cura definitiva para esta patología, el trasplante de páncreas puede resultar exitoso en pacientes con complicaciones avanzadas. Por lo que los riesgos y beneficios, la mortalidad y morbilidad asociada a dicho procedimiento sumamente invasivo deben ser evaluados con detenimiento. Se trata de una intervención de difícil manejo ya que requiere constante inmunosupresión y se limita por la poca disponibilidad de donadores. En 2017 se realizó un estudio en el que se compararon las tasas de supervivencia en adultos con DM complicada en los que el trasplante se realizó como monoterapia, comparándolos con aquellos con trasplante de páncreas posterior a un trasplante renal y con el trasplante simultáneo de páncreas y riñones. De los cuales, este último fue el que presentó mejores tasas de supervivencia pese a las complicaciones quirúrgicas de los pacientes (25).

Trasplante de células madre pancreáticas

Existe evidencia múltiple que avala la posibilidad del uso de la terapia con CM pancreáticas para la DM1, como lo es la fluctuación de las células β humanas en diversos momentos de la vida, durante el desarrollo humano, el embarazo o en la obesidad y el rastreo genético que ha permitido reconocer que las células β existentes son la fuente primaria de nuevas células β *in vivo*. En ratas, dicha respuesta regenerativa puede ser inducida gracias

a la ligadura del conducto pancreático, que produce proliferación y diferenciación de las células del conducto exocrino para formar así, aunque inexactas respecto a los marcadores de sus antecesoras, nuevas células β . Además, se ha encontrado que las células β pueden aislarse directamente de los islotes pancreáticos, tanto de humanos como de ratas, y diferenciarse en diversos fenotipos endócrinos de dicho órgano. Por otro lado, los injertos de cultivos pancreáticos no han sido exitosos debido, según algunos investigadores, a la falta de factores necesarios para su crecimiento (11).

Trasplante de células madre hepáticas

Ya que el hígado comparte un origen endodérmico con el páncreas, este representa otra fuente potencial de CM pancreáticas. Lo que es posible gracias a la administración exógena de Pdx -1 para programar al tejido hepático a formar precursores de células β pancreáticas. Sin embargo, no existe evidencia suficiente que pueda indicar que las células hepáticas modificadas puedan someterse a expansión *in vitro* para generar tejido hepático suficiente para una terapia de trasplante exitosa (11).

Futuros estudios sobre la terapia de la DM con CMM

Actualmente, los autores Yuetong Li, Yiyang Wang y Pingping Huang, se encuentran realizando una revisión sistemática y metaanálisis sobre ensayos clínicos que pretenden determinar la eficacia de la terapia con CMM en el tratamiento de la DM en comparación con la terapia convencional. Este estudio dio inicio en enero del 2019, y a la fecha de la realización de la presente revisión no ha concluido²⁶. Actualmente existen escasos estudios en progreso, los cuales se pueden consultar en <https://clinicaltrials.gov/>.

Conclusiones

La escasez de estudios clínicos enfocados en la experimentación con TCM en la DM1 es una gran limitante para poder establecer este tratamiento como la terapia de elección aun cuando las investigaciones existentes han demostrado la efectividad de la terapia y su gran impacto en la homeostasis de la glucemia en los pacientes

tratados, pese a su principal limitante, que es el tiempo.

El tratamiento de la DM1 con TCM sigue siendo un tema nuevo y con un largo camino por recorrer para la comunidad médica.

Se puede ultimar que esta medida terapéutica es el nuevo auge en las terapias para este tipo de DM. En consecuencia, con la intención de poder demostrar, con mayor certeza, la eficacia de este tratamiento innovador será necesario realizar estudios clínicos que cuenten con un mayor volumen de pacientes que se sometan al TCMM.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con este artículo.

Agradecimientos

Agradecimientos especiales a la Mtra. Ana Leticia Béjar Rivera por su asesoría a lo largo de la redacción del presente artículo, su apoyo fue crucial para la elaboración de este.

Referencias

1. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care* [Internet]. 2019 [citado 19 Dic 2019]; 42 (Suppl 1): S13-S28. Disponible en: https://care.diabetesjournals.org/content/42/Supplement_1/S13
2. Barquilla García A. Brief update on diabetes for general practitioners. *Rev. esp. sanid. penit.* [Internet]. 2017 [citado 08 Abr 2020]; 19(2): 57-65. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1575-06202017000200004&lng=es.
3. Diabetes [Internet]. *Who.int*. 2018 [citado 22 Dic 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
4. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Características de las defunciones registradas en México durante 2017 [Internet]. 2018. Disponible en: <https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2018/EstSociodemo/DEFUNCIONES2017.pdf>
5. ENSANUT 2016 - Federación Mexicana de Diabetes [Internet]. Federación Mexicana de Diabetes. 2018 [citado 20 Dic 2019]. Disponible en: <http://fmdiabetes.org/ensanut-2016/>
6. Barba J. Diabetes: ¿epidemia o pandemia? *Rev Mex Patol Clin Med Lab* [Internet]. 2018 [citado 21 Dic 2019]; 65(4): 211-212. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=85082>
7. Federación Mexicana de Diabetes, A. C. Defunciones por Diabetes en México [Internet]. 2018 [citado 21 Dic 2019]. Disponible en: <http://fmdiabetes.org/defunciones-diabetes-mexico-2/>
8. Forga L. Epidemiología en la diabetes tipo 1: ayudando a encajar las piezas del puzzle. *Endocrinol Diabetes Nutr* [Internet]. 2015 [citado 22 Dic 2019]; 62(4): 149-151. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-epidemiologia-diabetes-tipo-1-ayudando-S1575092215000571>
9. Wachter N, Gómez-Díaz R, Ascencio-Montiel I, Rascón-Pacheco R, Aguilar-Salinas C, Borja-Aburto V. Type 1 diabetes incidence in children and adolescents in Mexico: Data from a nation-wide institutional register during 2000–2018. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2019 [citado 22 Dic 2019]; 159. Disponible en: [https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227\(19\)31157-X/fulltext#sect005](https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227(19)31157-X/fulltext#sect005)
10. Detalle de Análisis [Anti islotes de Langerhans anticuerpos (IA2)/IA2] [Internet]. *Vademecum.labdl.com.ar*. [citado 22 Dic 2019]. Disponible en: <http://vademecum.labdl.com.ar/ShowTest.aspx?ID=IA2>
11. Henao Ochoa, C., Lasprilla Tovar, J., Escobar González, A. and Jaramillo Arango, C. (2018). Trasplante de células madre como terapia en diabetes mellitus tipo 1. *Revista Española de Endocrinología Pediátrica*, (2), pp.27-37.
12. Mayer Davis, E., Kahkoska, A., Jefferies, C., Dabelea, D., Balde, N., Xiu Gong, C., Aschner, P. and Craig, M. (n.d.). Definition, epidemiology and clasification of diabetes in children and adolescents. *ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018*.
13. Pietropaolo, M. (2020). UpToDate. [Internet] *Uptodate.com*. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-type-1-diabetes-mellitus?search=Pathogenesis%20of%20type%201%20diabetes%20mellitu&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 [consultado 15 Dic 2019]
14. Félix Bulman, J., Gómez Gómez, B., Ramírez Angulo, C., Toriello Martínez, S., Fragozo González, A., Díaz Greene, E. and Rodríguez Weber, F. (2018). Ajuste de la cifra de hemoglobina glucosilada para el diagnóstico de diabetes mellitus en México. [Internet] *Scielo.org.mx*. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/mim/v34n2/0186-4866-mim-34-02-196.pdf> [Consultado 15 Dic 2019].

REVISIÓN NARRATIVA DE LA LITERATURA. Martínez-Zarazúa C *et al.*

15. Vergara, A. (2020). 2008. Revista de Endocrinología y Nutrición, [Internet] (16), pp.128-132. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/endoc/er-2008/er083f.pdf> [Accessed 20 Dec. 2019].
16. Quesada Leyva, L., León Ramentol, C., Fernández Torres, S. and Nicolau Pestana, e. (2017). Células madre: una revolución en la medicina regenerativa. MEDISASN, (21), pp. 574-581.
17. Socarrás Ferre, B., Del Valle Pérez, L., De la Cuétara Bernal, K., Marsán Suárez, V., Sánchez Segura, M. and Macías Abraham, C. (2013). Células madre mesenquimales: aspectos relevantes y aplicación clínica en la medicina regenerativa. Revista Cubana Hematología, Inmunología y Hemoterapia, [Internet] (29), pp.16-23. Disponible en: <http://scielo.sld.cu> [Consultado 20 Dic 2019].
18. Kakkar A, Sorout A, Tiwari M, Shrivastava P, Meena P, Saraswat S et al. Current Status of Stem Cell Treatment for Type I Diabetes mellitus. Tissue Eng Regen Med [Internet]. 2018 [citado 23 Dic 2019]; 15(6): 699-709. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6250656/>
19. National Cancer Institute. (2020). Diccionario de cáncer. [Internet] Available at: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario> [Consultado 18 Dic 2020].
20. Walicka M, Milczarczyk A, Snarski E, Jedyndasty K, Halaburda K, Torosian T et al. Lack of persistent remission following initial recovery in patients with type 1 diabetes treated with autologous peripheral blood stem cell transplantation. Diabetes Res Clin Pract [Internet]. 2018 [citado 27 Dic 2019]; 143: 357-363. Disponible en: [https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227\(17\)31887-9/fulltext](https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227(17)31887-9/fulltext)
21. Thakkar U, Trivedi H, Vanikar A, Dave S. Insulin-secreting adipose-derived mesenchymal stromal cells with bone marrow-derived hematopoietic stem cells from autologous and allogenic sources for type 1 diabetes mellitus. Cytotherapy [Internet]. 2015 [citado 28 Dic 2019]; 17(7): 940-947. Disponible en: [https://www.celltherapyjournal.org/article/S1465-3249\(15\)00692-1/fulltext](https://www.celltherapyjournal.org/article/S1465-3249(15)00692-1/fulltext)
22. Cai, J., Wu, Z., Xu, X., Huang, L., Wu, W., Luo, F., Wu, C., Pugliese, A., Pileggi, A., Ricordi, C. and Tan, J. (2016). Umbilical Cord Mesenchymal Stromal Cell With Autologous Bone Marrow Cell Transplantation in Established Type 1 Diabetes: A Pilot Randomized Controlled Open-Label Clinical Study to Assess Safety and Impact on Insulin Secretion. Diabetes Care, (36), pp.149 - 157.
23. Ulyanova O, Baigenzhin A, Taubaldieva Z, Tuganbekova S, Kozina L, Saparbayev S. Leptin Levels in Patients with Type 1 Diabetes mellitus After Fetal Pancreatic Stem Cell Transplant. Exp Clin Transplant [Internet]. 2017 [citado 20 Dic 2019]; 15 (Suppl 1): 194-195. Disponible en: http://ectrx.org/forms/ectrxcontentshow.php?doi_id=10.6002/ect.mesot2016.P77
24. Ulyanova O, Askarov M, Kozina L, Karibekov T, Shaimardanova G, Zhakupova A et al. Autologous Mesenchymal Stem Cell Transplant in Patients with Type 1 Diabetes mellitus. Exp Clin Transplant [Internet]. 2019 [citado 20 Dic 2019]; 17 (Suppl 1): 236-238. Disponible en: http://www.ectrx.org/forms/ectrxcontentshow.php?doi_id=10.6002/ect.MESOT2018.P100
25. Choi, J., Jung, J., Shin, S., Kim, Y. and Han, D. (2017). Association between the pancreas transplantation and survival of patients with diabetes: A single center experience. PLOS ONE, [Internet] (12), pp.1 - 11. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186827> [Consultado 21 Dic 2019].
26. Yuetong L, Yiyang W, Pingping H. The efficacy of mesenchymal stem cells in the treatment of diabetes mellitus of clinical trials: a systematic review and meta analysis [Internet]. PROSPERO. 2019 [citado 29 Dic 2019]. Disponible en: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=125655&VersionID=1221487

REVISIÓN NARRATIVA DE LA LITERATURA

Todo lo que siempre quiso saber sobre la tromboembolia pulmonar (pero temía preguntar)

Everything you always wanted to know about pulmonary embolism (but were afraid to ask)

María Fernanda Barboza-Dávalos,¹ Nikolai Emmanuel Bayro-Jablonski,¹ Jonahí Siloé Serrano-Heredia,¹ Jennifer Haydeé Yañez-Salazar¹

Editoras: Allison Abril Cibrián-Suárez,¹ Maureen Yolanda Salas-Isaac¹

Aceptado, julio 1, 2021; publicado, enero 1, 2022.

Cómo citar este artículo: Barboza-Dávalos MF, Bayro-Jablonski NE, Serrano-Heredia JS, Yañez-Salazar JH. Todo lo que siempre quiso saber sobre la tromboembolia pulmonar (pero temía preguntar). Ósmosis Revista Médica Estudiantil. 2022; (1): 28-54.

La propiedad intelectual de este artículo le pertenece a los autores. "Ósmosis Revista Médica Estudiantil" es un proyecto de libre acceso y se rige completamente bajo el criterio legal de *Creative Commons* en su licencia Atribución-No Comercial-Sin Derivadas 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

Keywords

Pulmonary embolism
Review
Anticoagulant drugs
Venous thromboembolism
Disease management

Correspondencia:

Jennifer Haydeé Yañez-Salazar.
yanezjennifer2@gmail.com

¹ Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Jalisco, México

Abstract

Pulmonary embolism (PE) is a venous thromboembolic (VTE) disease with a clinical spectrum which ranges from the asymptomatic presentation to a massive event characterized by obstructive shock and high mortality. For patients with malignancy, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), heart failure, or with advanced age, the mortality can rise even to 30%, while in the absence of comorbidities (15% of VTE cases) it diminishes to <2% in the first year. The risk factors that favor instauration of an acute PE are diverse and comprise intra and extrahospitalary conditions. Of which, up to 75% are preventable because of their easy identification and chance to be treated with anticoagulants agents. The diagnosis and treatment, although well-founded in practice guidelines and scoring systems, they still are a challenge to the doctor due to short-term adverse events, as the worsening of the patient's condition, recurrent PE and death, and those related to the use of anticoagulants and thrombolytic drugs.

Resumen

La tromboembolia pulmonar (TEP) aguda es una enfermedad tromboembólica venosa (ETV) con un espectro de presentación clínica que comprende desde lo asintomático hasta el evento masivo caracterizado por choque obstructivo y una alta mortalidad. En pacientes con cáncer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), insuficiencia cardíaca, o edad avanzada, la mortalidad puede elevarse hasta 30%, mientras que en ausencia de comorbilidades (15% de los casos de ETV) es <2% en el primer año. Los factores de riesgo que propician la instauración de una TEP aguda son diversos e incluyen condiciones que tienen lugar tanto en el entorno intra como extrahospitalario. Del total de casos de ETV, hasta el 75% son prevenibles gracias a la relativa facilidad para identificarlos y manejarlos adecuadamente con medidas antitrombóticas. El diagnóstico y tratamiento, si bien se encuentran fundamentados en lo propuesto por las guías de práctica clínica y sistemas de puntuación, no dejan de representar un reto para el médico debido a los eventos adversos a corto plazo, como lo son el empeoramiento del estado clínico, la recurrencia y la muerte, y aquellos relacionados con los fármacos anticoagulantes y trombolíticos.

Palabras clave: Tromboembolia pulmonar, revisión, anticoagulantes, enfermedad tromboembólica venosa, manejo de la enfermedad.

Metodología

Las referencias citadas aquí provienen de los artículos seleccionados de la búsqueda que fue realizada en la base de datos *PubMed* a partir de los descriptores "*pulmonary embolism*", "*epidemiology*", "*clinical features*", "*clinical presentation*", "*diagnosis*", "*imaging*", "*treatment*", "*management*", "*prophylaxis*" y "*prognosis*". Como criterios de inclusión se consideraron aquellos metaanálisis, revisiones sistemáticas y guías de práctica clínica en español e inglés publicados entre el 2000 y 2020. Así mismo, a partir de la bibliografía inicialmente recabada se agregaron más artículos de relevancia para la presente revisión. La inclusión y exclusión del material resultante de la búsqueda fue a discreción de los autores.

Introducción

La tromboembolia pulmonar (TEP) aguda es una patología con un espectro de presentación clínica que comprende desde lo asintomático hasta el evento masivo caracterizado por choque obstructivo y una alta mortalidad. Los factores de riesgo que propician la instauración de esta enfermedad tromboembólica venosa (ETV) son diversos e incluyen condiciones que tienen lugar

tanto en el entorno intra como extrahospitalario. En conjunto, estas variables que influyen en el desarrollo y reconocimiento de la TEP no dejan de representar un reto para el diagnóstico y tratamiento. En concordancia con esta premisa, y con el propósito de proveer información de utilidad para el aprendizaje y práctica, presentamos esta revisión de la bibliografía existente sobre la TEP aguda.

Epidemiología

La ETV es la tercera patología cardiovascular potencialmente mortal más frecuente, justo después de la cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular, con una incidencia anual de 100-200/100,000 habitantes y una mortalidad estimada de 50,000-200,000 pacientes anuales en Estados Unidos.¹⁻³ Dicha enfermedad comprende a su vez a dos entidades nosológicas, la TEP y la trombosis venosa profunda (TVP).³ Por su patogenia compartida, usualmente una de estas presentaciones suele anteceder a la otra, o bien, se presentan de manera simultánea (60-82% de los casos).^{2,4,5}

Con respecto a las condicionantes demográficas, la incidencia en hombres es más alta que en mujeres (13 contra 11/10,000 al año) en mayores de

Todo lo que siempre quiso saber sobre la tromboembolia pulmonar (pero temía preguntar)

45 años, mientras que por debajo de esta edad puede ser más común en mujeres, debido a que el embarazo y puerperio acarrea 5-10 veces más probabilidad de una TEP.^{2,6} En pacientes mayores de 75 años, independientemente del sexo, la incidencia de TEP aumenta de manera significativa y llega a ser de 5-6/1,000 personas; mientras que en menores de 15 años la tasa es tan solo de 5/100,000 al año.^{7,8} Además de estas variables asociadas, se ha descrito que el riesgo de cursar con una ETV en hispanos y asiáticos es menor en un 30% y 80%, respectivamente, que el de los caucásicos.⁹ Siendo estos últimos, junto con los afroamericanos, quienes cuentan con la mayor incidencia y mortalidad por TEP aguda.²

Entre la TEP y la TVP, se reconoce a la primera como la presentación más grave al poseer una tasa de mortalidad a 3 meses del 15% según el Registro Internacional de Tromboembolismo Pulmonar (ICOPER, por sus siglas en inglés).^{3,10} En pacientes con cáncer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), insuficiencia cardíaca, o edad avanzada, la mortalidad puede elevarse hasta 30%, mientras que en ausencia de comorbilidades (15% de los casos de ETV) es <2% en el primer año.¹¹

Aunado a estas condiciones que complican el tratamiento, el examen físico y la anamnesis no siempre ofrecen la información necesaria para el diagnóstico y manejo. Un ejemplo claro de esto son las TEP asintomáticas (1 de cada 3 casos).⁴ Las cuales, debido a su bajo o nulo índice de sospecha, tienden a ser hallazgos exclusivos del estudio *post mortem*. Tal como se ha reflejado en la mayoría de los estudios clínicos, donde la relación 2:1 sobre la incidencia entre TVP y TEP tiende a invertirse en presencia de hallazgos anatomopatológicos.⁸

Dentro de las presentaciones sintomáticas, la TEP puede figurar como un evento masivo causante de muerte súbita en el 25% de los casos o como un evento que resuelve completa o parcialmente. En este último escenario, la progresión de la enfermedad puede dirigirse hacia el desarrollo de una hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.^{1,3,11}

A pesar de la disminución significativa en la mortalidad (de 25% a 1-5%) que la resolución

completa de la TEP conlleva, se estima que el 13% de los pacientes presentarán recurrencia de cualquier manera después de un año, 23% a los 5 años y 30% a 10 años; mismos porcentajes que son más altos en presencia de cáncer, fallo en la terapia de anticoagulación, niveles del dímero D elevados o una TEP idiopática.^{1,3}

Factores de riesgo

Por tratarse de dos presentaciones que conforman una misma enfermedad, la tríada de Virchow es el común denominador en este caso para el análisis de la etiopatogenia. Si bien estos mecanismos -hipercoagulabilidad, lesión endotelial y estasis- pueden ser propiciados por diversos factores, el fenómeno de la trombosis también puede ocurrir sin algún antecedente de importancia. Por esto, una TEP puede ser clasificada como no provocada (idiopática) o provocada (secundaria) por factores hereditarios o adquiridos (temporales o permanentes).^{1,2} Siendo los últimos los más comunes, puesto que el 94% de los pacientes se presenta con más de uno de esta clase (ver tabla 1).¹²

Las situaciones citadas como las principales causantes de inmovilización, con su consecuente estasis sanguínea, son los viajes de larga duración (>6 horas) y las hospitalizaciones.² Por su parte, en el proceso quirúrgico como factor desencadenante, son las características intrínsecas del paciente y la activación de la coagulación secundaria al daño tisular los causantes del incremento (cinco veces más) de la incidencia de TEP durante el periodo perioperatorio.¹³ En especial durante las cirugías mayores, donde la TEP alcanza una tasa de mortalidad a 30 días entre 16.9-31%; siendo los procedimientos más riesgosos los neuroquirúrgicos ($\leq 4\%$ de las operaciones conducen a una TEP), y los ortopédicos (0.7-30%). De estos, se incluyen a la artroplastia total de rodilla (1.8-7%), reparación de fractura de cadera (4.3-24%) y artroplastia total de cadera ($\leq 30\%$).^{2,13}

Por otro lado, en los últimos años se ha descrito que los procedimientos oncoquirúrgicos -y las mismas neoplasias malignas- aumentan la posibilidad de una TEP y se asocian al 20% de las ETV totales.¹⁴ Ya que estas cifras no sugieren una

REVISIÓN NARRATIVA DE LA LITERATURA. Barboza-Dávalos MF *et al.*

causa emergente sino una mejor caracterización de las TEP gracias a los avances en el estudio oncológico, se han sugerido diversos criterios para determinar en qué casos es beneficioso buscar de manera dirigida una neoplasia maligna en el paciente con TEP idiopática.^{2,15} Entre las indicaciones para considerar hacer una tomografía axial computarizada (TAC) de abdomen y pelvis se incluyen a los pacientes con TVP en abdomen o en ambas piernas, con TEP idiopática (porque implica un riesgo 4-7 veces mayor de un diagnóstico de cáncer dentro de los próximos 6-12 meses), y a los casos de TEP recurrente (los pacientes con cáncer tienen dos veces más riesgo de recurrencia).^{6,15}

Dentro de las neoplasias más asociadas -y a las que se les adjudica un carácter trombofílico- está el cáncer de páncreas, pulmón, cerebro y ovario. También, aquellos bajo tratamiento quimioterapéutico o con uso de factores hematopoyéticos son población de riesgo.^{1,2,6} Además de estos fármacos relacionados, se ha reportado que la terapia de reemplazo hormonal combinada duplica el riesgo de ETV, mientras que el uso de anticonceptivos orales lo cuatuplica. En conjunto, estos compuestos hormonales contribuyen con 2-3 casos de ETV por cada 10,000 personas.¹⁶

Entre otras presentaciones clínicas que propician un estado de hipercoagulabilidad se incluye a la policitemia vera, trombocitemia esencial, anemia falciforme, hiperhomocisteinemia, coagulación intravascular diseminada, y a las enfermedades autoinmunes, como lupus, síndrome de antifosfolípidos, enfermedad celíaca, enfermedad de Behcet, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoide y púrpura trombótica trombocitopénica. Igualmente, en este contexto de enfermedad se contempla a los factores pro-inflamatorios que también predisponen a las demás enfermedades cardiovasculares: tabaquismo, obesidad, hipercolesterolemia, hipertensión, diabetes mellitus y aterosclerosis.^{1,6}

Por último, dentro de la categoría de factores hereditarios, las principales condiciones protrombóticas causantes de TEP en la población caucásica son el factor V Leiden G1691A (*Odds Ratio* [OR] 1.41; Intervalo de Confianza [IC] 95% 1.03

Factores de riesgo	% Pacientes con TEP positiva
Inmovilización	25%
Viaje >4 h en el último mes	12%
Cirugía ≤3 meses	21%
Neoplasia maligna (exceptuando cáncer de pulmón)	19%
Tromboflebitis	10%
Trauma en extremidad inferior y pelvis ≤ 3 meses	8%
Tabaquismo	3%
Manejo venoso central ≤3 meses	12%
EVC, paresia o parálisis en extremidades inferiores	4%
TEP previa	4%
Insuficiencia cardíaca	5%
EPOC	5%
Cáncer de pulmón	3%

Tabla 1. Factores de riesgo adquiridos identificados en pacientes con TEP. Tomado de Stein *et al.*¹²

TEP: Tromboembolia pulmonar. EVC: Evento vascular cerebral. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

-1.94), la protrombina G20210A (OR 2.16; IC 95% 1.27-3.69), la enzima metilentetrahidrofolato reductasa C677T/TT (OR 2.36; IC 95% 1.03-5.42), entre otras alteraciones funcionales, como las que también afectan a las proteínas C y S, y a la antitrombina III.^{2,7,17}

Los factores de riesgo hereditarios, a diferencia de los factores adquiridos que son parte de la evaluación protocolaria en la ETV, no suelen ser estudiados en primera instancia puesto que no se tiene la evidencia suficiente para determinar que el beneficio de conocer esta información es mayor a los riesgos y costos que implican las pruebas. En adición, ya que estas mutaciones no son exclusivas de pacientes con ETV (inclusive el factor V Leiden es expresado por el 5% de la población general) se desconoce la utilidad del diagnóstico temprano de

Todo lo que siempre quiso saber sobre la tromboembolia pulmonar (pero temía preguntar)

dichos estados de trombofilia. Se ha sugerido que estas pruebas podrían estar justificadas en pacientes con ETV no provocada recurrente o en pacientes que, a pesar de su bajo riesgo (<40 años), cursan con TEP sin ningún otro factor asociado. Un diagnóstico de esta clase en los escenarios anteriores haría la diferencia en el manejo terapéutico, permitiendo así un tratamiento extendido con anticoagulantes.^{2,18}

No obstante, más allá del beneficio que los pacientes con factores hereditarios pueden obtener con un tratamiento anticoagulante, el impacto verdadero está en aquellos con factores adquiridos. Heit et al., en un estudio de casos y controles concluyeron que hasta el 75% de los casos de ETV son prevenibles gracias a la relativa facilidad para identificarlos y manejarlos adecuadamente con medidas antitrombóticas (ver tabla 2).¹⁹

Manifestaciones clínicas

La TEP puede presentarse de forma masiva con hipotensión persistente (<90 mmHg en la presión sistólica o requerimiento de soporte inotrópico), ausencia de pulso, o con frecuencia cardíaca <40 latidos por minuto; también como submasiva si esta cursa con disfunción del ventrículo derecho (confirmada con estudios de imagen o biomarcadores) en ausencia de hipotensión sistémica; o puede ser de bajo riesgo cuando no cumple con ninguna de estas condiciones hemodinámicas.^{20,21}

Junto a estos criterios, clásicamente se propone la tríada clínica de dolor pleurítico, disnea y

hemoptisis para TEP. Sin embargo, este conjunto se identifica de forma completa solo en el 20% de los pacientes, por lo que su aplicación como clave diagnóstica ocurre en pocos casos. La situación más común (97%) es que solo uno de los tres o, en todo caso, una TVP, conforme el cuadro sindromático del paciente.¹²

Según la Investigación Prospectiva en el Diagnóstico de Embolismo Pulmonar II (PIOPED II, por sus siglas en inglés), en la que se evaluaron las principales manifestaciones de los pacientes con TEP, la disnea (en descanso o de esfuerzo) es el principal componente de la tríada al estar presente en un 79% de los casos, a comparación del dolor pleurítico (47%) y hemoptisis (10%) (ver tabla 3).^{12,22} Otros hallazgos clínicos, menos significativos y frecuentes, son fiebre, aumento del componente pulmonar del segundo ruido cardíaco, reflejo hepatoyugular, tirón paraesternal, roce pleural, estertores y disminución de sonidos respiratorios.^{7,11,12}

También, en un intento por caracterizar mejor a la TEP y asociarla con eventos fisiopatológicos específicos, se ha propuesto abordarla desde tres síndromes distintos. De estos, el dolor pleurítico y la hemoptisis comprenden al síndrome pulmonar hemorrágico/infarto (incidencia del 44%), que tiene como suceso detonante un émbolo distal capaz de causar irritación pleural y zonas de necrosis.¹ Por otro lado, con una mayor asociación a la embolización proximal se encuentra el síndrome de disnea aislada (36%).²³ El tercer cuadro clínico es el colapso circulatorio (arresto cardíaco o síncope), el

Factor de riesgo	AR	IC 95%
Hospitalización/Residir en asilo de ancianos	58.8	53.4-64.2
Neoplasia maligna activa	18	13.4-22.6
Trauma	12	9.0-14.9
Insuficiencia cardíaca congestiva	9.5	3.3-15.8
Colocación de catéter venoso central o marcapasos	9.1	5.7-12.6
Enfermedad neurológica con paresia de extremidades inferiores	6.9	3.5-10.2
Trombosis venosa superficial previa	5.4	3.0-7.7
Venas varicosas/flebotomía de várices	0	0.0-10.2

Tabla 2. Riesgo atribuible de los factores de riesgo adquiridos para ETV. Tomado de Heit *et al.*¹⁹

AR: *Attributable Risk*, Riesgo atribuible. IC: Intervalo de Confianza. ETV: Enfermedad tromboembólica venosa.

REVISIÓN NARRATIVA DE LA LITERATURA. Barboza-Dávalos MF *et al.*

Hallazgo clínico	% Pacientes con TEP positiva
Disnea (descanso o ejercicio)	79%
Hipoxemia (PaO ₂ <80 mmHg)	68%
Taquipnea	57%
Dolor pleurítico	47%
Signos de TVP en pantorrilla o muslo	47%
Tos	43%
Ortopnea	36%
Sibilancias	31%
Taquicardia	26%
Estertores	21%
Disminución de sonidos respiratorios	21%
Síncope	19%
Aumento de componente pulmonar del segundo ruido cardíaco (P2)	15%
Distensión yugular	13%
Hemoptisis	10%
Tirón paraesternal	5%
Roncus	5%
Diaforesis	4%
Sibilancias	3%
Hipotensión	3%
Temperatura >38.5°C	2%
Cianosis	1%
Roce pleural	1%

Tabla 3. Principales hallazgos clínicos identificados en pacientes con TEP. Información de Perrier *et al.*^{12,22}

TEP: Tromboembolia pulmonar. TVP: Trombosis venosa profunda.

cual tiene una baja prevalencia (8%) pero una mortalidad $\geq 45\%$.^{2,24}

Si bien la localización del émbolo puede ser inferida a partir de la sintomatología o por los patrones predominantes reportados (arteria principal o lobar en un 77% de los casos, 21% en ramas segmentarias, y 1% en subsegmentarias), en casos de TEP asintomática o con presentación atípica (ej.: colapso circulatorio sin disnea, disnea con evolución de días o ausencia de hipoxemia) las probabilidades de una sospecha clínica sobre un embolismo pulmonar son bajas.^{2,12}

La edad avanzada y las comorbilidades representan otras variaciones que se relacionan con presentaciones menos clásicas y con desafíos diagnósticos ya que cualquier manifestación clínica puede ser atribuida erróneamente a una TEP, o puede ser infravalorada por adjudicarse a alguna de las patologías de base que pueda tener el paciente.^{1,2} Tal es el caso de las exacerbaciones de EPOC, que fue objeto de estudio en un metaanálisis y que se asoció en un 16.1% con TEP. Para explicar este porcentaje, los autores propusieron tres posibles escenarios: el suceso de los dos eventos en simultáneo, una EPOC efectivamente exacerbada por una TEP, o la instauración aguda de una TEP en un paciente con una EPOC controlada (falsa exacerbación).²⁵

En resumen, a pesar del alto valor del juicio clínico y de la ayuda que provee en los casos donde es necesario considerar más allá de las variables incluidas en los sistemas de puntuación, en los casos donde la exploración física no aporta hallazgos significativos (25-58% de las veces) el diagnóstico depende en última instancia de un proceso estandarizado.² Por esto, la evaluación de la TEP se sustenta en la capacidad de predicción de los sistemas de puntuación.^{1,22,26}

Diagnóstico

Para poder realizar el diagnóstico de una TEP se necesita iniciar por una sospecha clínica lo suficientemente relevante como para realizar pruebas complementarias que permitan no solo identificar a la ETV sino también estadificar el riesgo de complicaciones y muerte. Es decir, hoy en día no basta con confirmar la existencia de esta patología trombótica, puesto que se requiere conocer la gravedad y el pronóstico para elegir el abordaje terapéutico correcto.

Probabilidad *pretest*

Esta se refiere a la probabilidad de que el paciente esté cursando o no con una TEP con base en la sumatoria de sus signos y síntomas. Su importancia radica en que es el paso clave para elegir el abordaje diagnóstico específico y el tipo de pruebas que se deberán realizar acorde a si la probabilidad de TEP es baja, moderada o alta (ver

Todo lo que siempre quiso saber sobre la tromboembolia pulmonar (pero tenía preguntar)

figura 1). Las escalas de predicción más usadas son la de Wells y Ginebra revisada (ver tabla 4).



Figura 1. Algoritmo para el diagnóstico de tromboembolia pulmonar aguda. Modificado de Crawford *et al.*²⁷

TEP: Tromboembolia pulmonar.

Dímero D

Este residuo de la degradación de la fibrina provee una evaluación rápida de la actividad trombótica por lo que tiene un valor predictivo negativo (VPN) suficiente para descartar una TEP (99.3%).³⁰ Los ensayos de dímero-D basados en ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) alcanzan una sensibilidad del 98%, pero una especificidad del 40%.³⁰ Por lo que un resultado positivo obliga a realizarle una angio-tomografía pulmonar al paciente.

Se toma como valor de corte negativo cuando el resultado es menor a 500 ng/mL. No obstante, se debe ajustar por edad. Por lo que en mayores de 50 años se considera un resultado negativo si es menor a: edad en años x 10 ng/mL.³¹

Radiografía de tórax

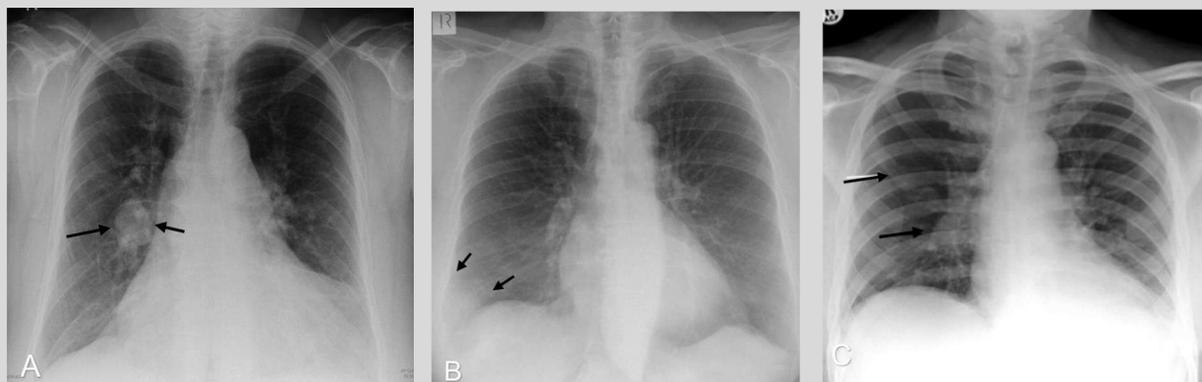
Si bien su utilidad radica principalmente en excluir otras causas de dolor torácico, también se han descrito signos radiográficos que pueden

Critero	Puntaje
Escala de Wells	
Síntomas clínicos de TEP (edema y dolor en pierna)	3
Otro diagnóstico es menos probable que TEP	3
Frecuencia cardíaca <100/min	1.5
Inmovilización (≥3 días) o cirugía en las últimas 4 semanas	1.5
TEP o TVP previa	1.5
Hemoptisis	1
Malignidad	1
<i>Probabilidad de TEP</i>	
Alta (>6 puntos)	
Intermedia (2-6 puntos)	
Baja (<2 puntos)	
Escala de Ginebra revisada	
Edad >65 años	1
TEP o TVP previa	3
Cirugía con anestesia general o fractura de miembro inferior ≤1 mes	2
Malignidad activa ≤1 año	2
Dolor unilateral en pierna	3
Hemoptisis	2
Frecuencia cardíaca 75-94/min	3
Frecuencia cardíaca ≥95/min	5
Dolor a la palpación del miembro inferior y edema unilateral	4
<i>Probabilidad de TEP</i>	
Alta >70% (11-22 puntos)	
Intermedia (4-10 puntos)	
Baja <10% (0-3 puntos)	

Tabla 4. Sistemas de puntuación para valorar probabilidad pre-prueba de TEP.^{28,29}

TEP: Tromboembolia pulmonar. TVP: Trombosis venosa profunda

Figura 2



A. Signo de Fleisher.
Engrosamiento central de la arteria pulmonar. S: 20%; E: 80%; VPP: 25%; VPN: 75%
Cortesía del Dr. Ian Bickle, Radiopaedia.org, rID: 56668

B. Joroba de Hampton.
Opacificación en forma de domo que corresponde a una zona de infarto debido al émbolo. S: 22%; E: 82%; VPP: 29%; VPN: 76%
Cortesía del Dr. David Pryde, Radiopaedia.org, rID: 39000.

C. Signo de Westermark.
Se trata de una zona con incremento de radiolucidez, causado por una oligohemia. S: 14%; E: 92%; VPP: 38%; VPN: 76%
Tomado de Abbas *et al.*³³

S: Sensibilidad. E: Especificidad. VPP: Valor predictivo positivo. VPN: Valor predictivo negativo.

encontrarse en una TEP (ver figura 2), en adición a algunos cambios inespecíficos como lo es el derrame pleural (sensibilidad [S] 36%; especificidad [E] 70%; valor predictivo positivo [VPP] 28%; VPN 76%), elevación del diafragma (S: 20%; E: 85%; VPP: 30%; VPN: 76%) y redistribución vascular (S: 10%; E: 87%; VPP: 21%; VPN: 74%).³²

Electrocardiograma

Al igual que la radiografía de tórax, sirve para descartar otras patologías y no como tal para hacer el diagnóstico. Además, este estudio barato y no invasivo da información importante para pronosticar severidad y riesgo de muerte. Los seis signos electrocardiográficos que se asocian con un riesgo elevado de choque circulatorio y muerte son: taquicardia, patrón S1Q3T3 (2-15% de las veces), bloqueo completo de rama derecha (9%), inversión de la onda T en V1-V4 (23%), elevación de ST en aVR y fibrilación auricular (<5-10%).³⁴⁻³⁵ No obstante, los hallazgos más comunes son cambios no específicos en el segmento ST y en la onda T (70%) y taquicardia sinusal (26%).^{1,7,12,13,21,34,37,38}

Ecocardiograma transtorácico

Se estima que este estudio operador-dependiente tiene una sensibilidad del 87% y una especificidad de 81.8% para la detección de TEP. Es

prometedor en pacientes que tienen contraindicado exponerse a radiación o a un medio de contraste, como las embarazadas y pacientes con enfermedad renal.^{39,40}

Algunos signos ultrasonográficos encontrados en TEP son movimiento septal anormal, regurgitación tricúspidea, signo de McConnell (acinesia central del ventrículo derecho con contractilidad apical conservada), trombo en corazón derecho (ver figura 3), hipocinesia derecha e hipertensión pulmonar.³⁹

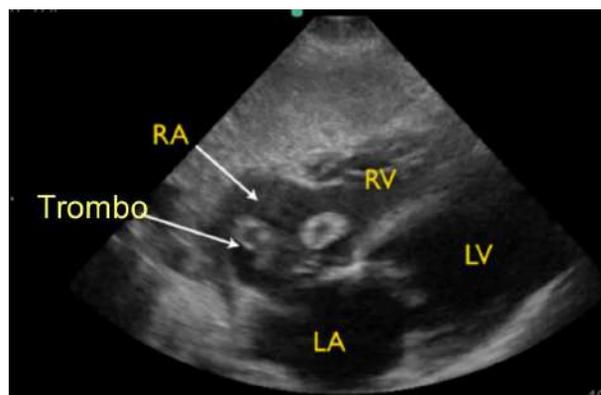


Figura 3. Ecocardiograma subxifoideo que demuestra trombo en aurícula derecha. Tomado de Jammal *et al.*⁴¹
RV: Ventrículo derecho. RA: Aurícula derecha. LV: Ventrículo izquierdo. LA: Aurícula izquierda.

Angiografía pulmonar por catéter

Por décadas fue considerado el estándar de oro para el diagnóstico de TEP. Pero actualmente ha sido desplazada por la angiotomografía por ser menos invasiva. En un estudio de 1,111 pacientes se encontró una mortalidad asociada al procedimiento de 0.5%, con complicaciones no fatales en 1% y complicaciones menores en 5% a causa de sangrados, hematomas, daño por catéter (arritmias, perforación cardiaca), nefropatía por contraste y trombosis.⁴² El diagnóstico se basa en la evidencia de un trombo a través de la amputación de un vaso o falta de llenado (ver figura 4).⁴³

Angiografía pulmonar por tomografía computarizada multidetector

De acuerdo con el PIOPED II, la angiografía pulmonar por tomografía computarizada multidetector (TCMD) tiene una sensibilidad del 83% y especificidad del 96% en el diagnóstico de TEP. Tiene un VPP del 92-96% y VPN del 60% en pacientes con probabilidad preprueba moderada a alta y del 58% y 89-96%, respectivamente, en pacientes con probabilidad baja.⁴⁵ Es el método de elección para evaluar la vasculatura de los pacientes con sospecha de TEP pues permite evaluar las arterias pulmonares incluso en los niveles subsegmentales (ver figura 5D).⁴⁵ Además, es accesible, mínimamente invasiva y rápida; ya que se requiere del uso de contraste intravenoso, el uso en pacientes con baja tasa de filtración glomerular



Figura 4. Angiografía pulmonar por catéter. La flecha apunta el defecto de llenado en lóbulo superior derecho y oclusión de la arteria lobar superior derecha. Tomado de Moore *et al.*⁴⁴

es limitado. Entre los hallazgos asociados a TEP está el defecto de llenado de un vaso (ver figura 5A), la imagen en doble riel (ver figura 5B) y el émbolo en "silla de montar" (ver figura 5C).⁴⁴

Angiografía pulmonar por resonancia magnética (RM)

Esta técnica, aunque es muy prometedora y buena para identificar trombos centrales (ver figura 6), no ha probado ser muy útil por diversas razones: la mayoría de los departamentos de emergencia no cuentan con resonador, es tardada,



Figura 5. Hallazgos en angiografía pulmonar por TCMD. Tomado de Moore *et al.*⁴⁴ A. Corte axial con defecto de llenado de un vaso rodeado de material de contraste en forma anular. (flecha negra) B. Corte longitudinal de vaso pulmonar con imagen en doble riel (flechas blancas). C. Émbolo (hiperdenso) ensillado en la bifurcación de la arteria pulmonar derecha. D. Oclusión arterial con defecto de llenado (flecha negra) y émbolo en arteria pulmonar subsegmental basal izquierda (flecha blanca).

TCMD: Tomografía computarizada multidetector

tiene una baja sensibilidad en casos de embolismos periféricos (50%) y elevada proporción de estudios inconclusos.⁴⁶ De cualquier forma, cuando el estudio se logra tomar adecuadamente tiene una sensibilidad del 84% y especificidad del 97%.⁴⁷

Estudio ventilación/perfusión (V/P)

El estudio ventilación/perfusión planar (V/P) mediante la gammagrafía pulmonar utiliza radioisótopos para valorar estas dos variables que intervienen en el intercambio gaseoso; los radionucleótidos usados incluyen al Tecnecio-99m, coloide sulfúrico, carbón ultrafino, Xenón-133 y Criptón-81. La TEP se manifiesta con zonas que presentan un *mismatch* (o discordancia) entre la ventilación y perfusión a causa del émbolo en cuestión que impide el paso del flujo sanguíneo. El estudio de ventilación solo se realiza si el de perfusión resulta positivo (ver figura 7). Este se prefiere en pacientes con alergia al medio de contraste, enfermedad renal o pacientes que no pueden entrar en el tomógrafo.⁴⁴

Este mismo estudio se puede valorar por medio de una tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT, por sus siglas en inglés); la cual tiene una sensibilidad de 97.6%, especificidad de 95.9%, VPP del 93% y VPN del 98.6% (ver figura 8).⁴⁹

Tanto la SPECT V/P y la angiografía pulmonar computarizada (CTPA, por sus siglas en inglés) son superiores que la gammagrafía V/P en el diagnóstico de TEP e implican menores dosis de

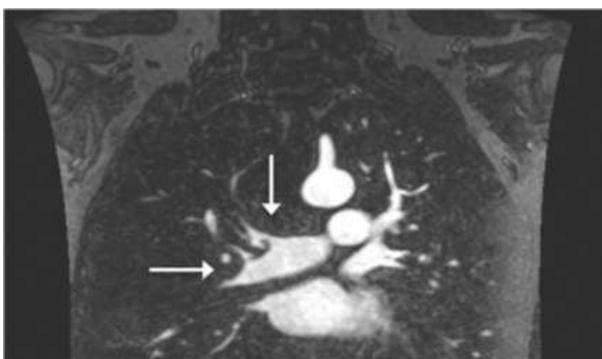


Figura 6. Angiografía pulmonar por RM contrastada con gadolinio con reconstrucción. Tomado de Benson *et al.*⁴⁸ Se muestra un émbolo (flechas blancas) en las ramas de la arteria lobar superior e interlobares.

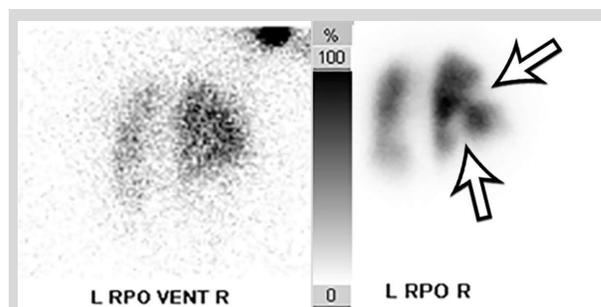


Figura 7. Gammagrafía pulmonar que muestra zonas hipocaptantes en la fase de perfusión (flechas) compatibles con una TEP. Tomada de Moore *et al.*⁴⁴ TEP: Tromboembolia pulmonar

radiación.⁵⁰ A pesar de esto, por ahora la SPECT V/P sigue siendo usada de forma experimental pues se requiere aún más investigación para que llegue a reemplazar a la CTPA.⁵¹

Marcadores y estadificación

Para conocer de forma prospectiva el pronóstico aproximado con el que cursará el paciente y así tomar las decisiones terapéuticas pertinentes, el uso de sistemas de puntuación como el Índice de Severidad para el Embolismo Pulmonar (PESI, por sus siglas en inglés) o sPESI (versión simplificada), es de gran utilidad para orientar el manejo de los pacientes pues permite estratificar una TEP aguda según el riesgo de mortalidad por todas las causas a 30 días con una sensibilidad del 90.9% y una especificidad del 41.1% (curva *Receiver Operating Characteristic* [ROC] de 0.7853).^{53,54}

Dicho esto, si bien el uso de sistemas de puntuación como PESI y sPESI han resultado efectivas en la estadificación de los pacientes con TEP aguda, existen poblaciones específicas en las que la mortalidad puede ser drásticamente mayor a la estimada con estos puntajes; por lo tanto, el manejo terapéutico tradicional podría ser insuficiente.⁵³ En estos casos minoritarios, el uso de otros parámetros en conjunto con métodos como el PESI permitirían re-estadificar el riesgo de mortalidad. Algunos de los parámetros más citados son la identificación de disfunción ventricular derecha por medio de ecocardiograma o con elevación de biomarcadores sugestivos, tales como el péptido natriurético cerebral (BNP, por sus siglas en inglés), el N-terminal pro-péptido natriurético

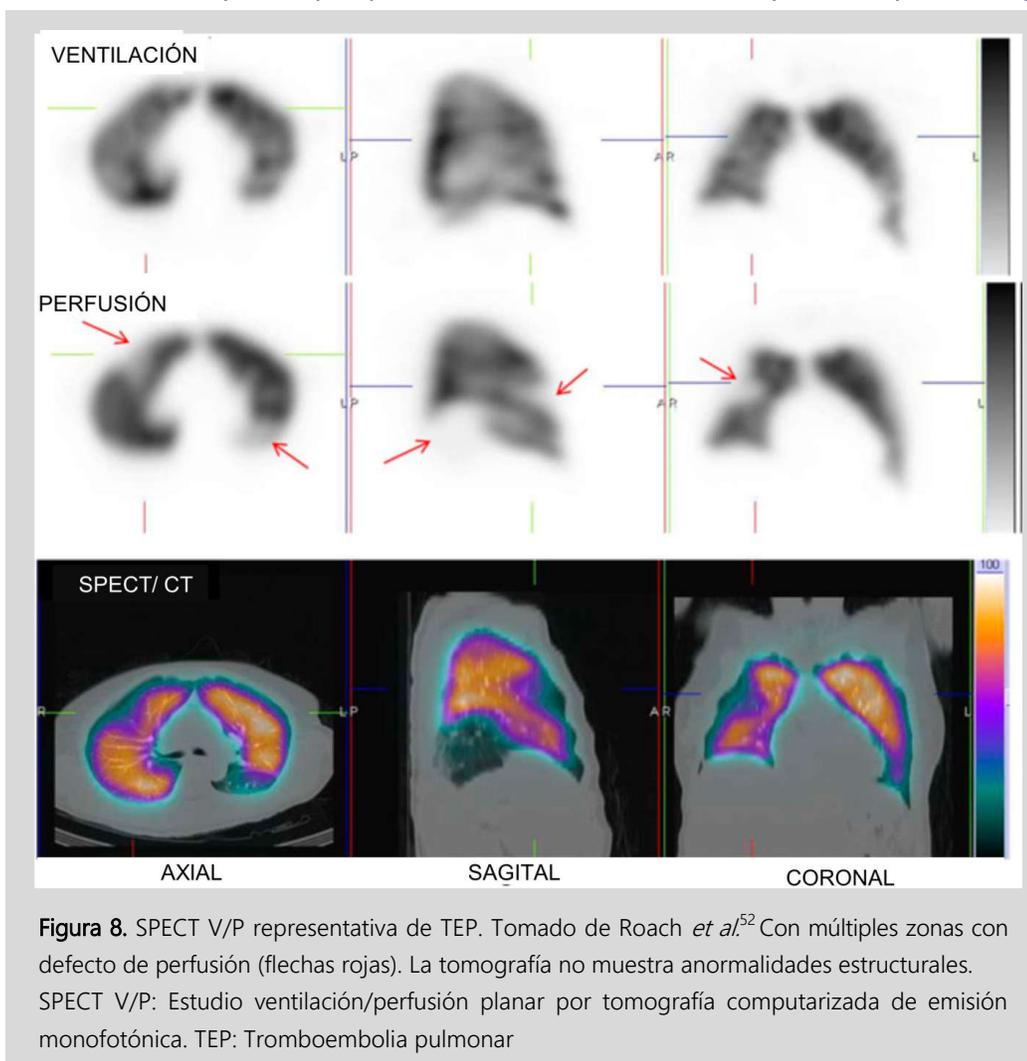


Figura 8. SPECT V/P representativa de TEP. Tomado de Roach *et al.*⁵² Con múltiples zonas con defecto de perfusión (flechas rojas). La tomografía no muestra anomalías estructurales. SPECT V/P: Estudio ventilación/perfusión planar por tomografía computarizada de emisión monofotónica. TEP: Tromboembolia pulmonar

cerebral (NT-proBNP) y la troponina T (TnT) (ver tabla 5).^{1,53}

Barco *et al.*, en un metaanálisis de pacientes con TEP aguda de bajo riesgo según PESI, sPESI, o la regla de decisión Hestia, demostraron que dicho riesgo puede ser reconsiderado como intermedio (OR 4.19 para muerte temprana; IC 95% 0.9–3.5) a razón de disfunción ventricular derecha.⁵⁶ Actualmente, sin embargo, la valoración del estado funcional del ventrículo derecho por medio de estudios de imagen o de laboratorio está indicado sólo en pacientes con inestabilidad hemodinámica o con un PESI \geq III o sPESI \geq 1 (ver tabla 6). Lo que implica que en la población con TEP aguda de bajo riesgo que no recibe una evaluación médica extensa puede haber una subestimación de resultados adversos a corto plazo (muerte, inestabilidad hemodinámica, ETV recurrente).¹

Asimismo, se han investigado otros factores con el propósito de evaluar su capacidad predictiva para la mortalidad a 30 días por todas las causas. Por ejemplo, el hallazgo de TVP concomitante (OR 1.9; IC 95% 1.5-2.4), la presencia de un trombo en el ventrículo derecho (OR 3.0; IC 95%, 2.2-4.1), el índice neutrófilos/linfocitos circulantes (OR 8.43; IC 95% 5.23-13.61), el índice plaquetas/linfocitos (OR 6.69; IC 95% 2.86-15.66) y la hiponatremia (OR 3.091; IC 95% 1.650-5.788).⁵⁷⁻⁶⁰

Aunque los resultados derivados del estudio de estos factores han sido prometedores y se espera utilizarlos en el futuro de manera protocolaria en conjunto con las escalas clínicas ya validadas, por ahora no se ha establecido claramente la utilidad de la capacidad predictiva de los parámetros citados. Por el momento, se reconoce que tendrán un rol aún más relevante en pacientes catalogados

Marcador	Punto de corte	OR o HR (IC 95%)	SENS	ESP	VPP	VPN	Curva ROC
PESI de alto riesgo ⁵⁵	≥III	6.98 (6.15-7.92) †	0.9 (0.89-0.91)	0.41 (0.4-0.42)	-	-	0.79
sPESI de alto riesgo ⁵⁵	≥1	18.37 (15.72-21.46) †	0.92 (0.91-0.93)	0.38 (0.38-0.39)	-	-	0.79
Troponina ⁵⁵	Dependiente del tipo de ensayo	4.8 (3.25-7.08)	0.66 (0.61-0.7)	0.66 (0.65-0.67)	2.13 (1.84-2.47)	0.51 (0.4-0.6)	0.74
BNP ⁵⁵	>75-100 pg/mL	7.98 (4.34-14.67)	0.86 (0.77-0.93)	0.51 (0.48-0.53)	1.77 (1.4-2.23)	0.33 (0.21-0.52)	0.84
H-FABP ⁵⁵	>6 ng/mL	25.97 (6.63-101.66)	0.88 (0.75-0.95)	0.7 (0.65-0.7)	4.53 (1.93-10.66)	0.17 (0.03-0.55)	0.9
NLR ⁵⁹	Varió de 5.5-9.2	10.13 (6.57-15.64)	0.77 (0.68-0.83)	0.74 (0.68-0.79)	24.4% (20.4-	96.7% (95.6-	-

Tabla 5. Valor pronóstico de distintos biomarcadores para mortalidad general a corto plazo en pacientes con TEP aguda.

OR: *Odds Ratio*, Razón de posibilidades/momios. HR: *Hazard Ratio*, Cociente de riesgo. IC: Intervalo de confianza. SENS: Sensibilidad. ESP: Especificidad. VPP: Valor predictivo positivo. VPN: Valor predictivo negativo. ROC: Área bajo la curva. PESI: Índice de severidad de tromboembolia pulmonar. sPESI: PESI simplificado. BNP: Péptido natriurético cerebral. H-FABP: Proteína cardíaca transportadora de ácidos grasos. NLR: Relación de neutrófilos/linfocitos circulantes. TEP: Tromboembolia pulmonar.

† Calculados con base en los datos proporcionados por Bajaj *et al.*⁵⁵ Se utilizó el software *MedCalc Statistical Software* (https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php).

Riesgo	Choque o hipotensión	PESI III/IV o sPESI ≥1	Signos imagenológicos de disfunción ventricular derecha	Biomarcadores de disfunción ventricular derecha
Alto	+	Evaluación opcional → (+)	+	Evaluación opcional → (+)
Intermedio alto	-	+	+	+
Intermedio bajo	-	+	Una (o ninguna) positiva	
Bajo	-	-	Evaluación opcional → (-)	

Tabla 6. Clasificación de riesgo de mortalidad temprana en pacientes con TEP aguda. Tomada de Konstantinides *et al.*¹ PESI: Índice de severidad de tromboembolia pulmonar. sPESI: PESI simplificado. TEP: Tromboembolia pulmonar.

Todo lo que siempre quiso saber sobre la tromboembolia pulmonar (pero temía preguntar)

con riesgo bajo, en los que la inestabilidad hemodinámica (uno de los valores pronósticos más empleados) no es candidato para estimar la sobrevida.

Tratamiento

Abordaje terapéutico

El abordaje terapéutico de la TEP es altamente dependiente de la correcta clasificación del paciente conforme a su presentación clínica y sus factores de riesgo. Como evaluación inicial, se debe establecer si la TEP presenta signos de estado de choque. De ser así, los esfuerzos terapéuticos se deben centrar en el soporte hemodinámico y respiratorio del paciente, debido al alto riesgo de mortalidad intrahospitalaria. Aunado a esto, se recomienda la administración de heparina no fraccionada (UFH, por sus siglas en inglés) intravenosa como terapia de anticoagulación inicial. Después de valorar el riesgo de sangrado y las posibles contraindicaciones, se optará por un abordaje trombolítico, una embolectomía quirúrgica o un abordaje guiado por catéter percutáneo. Por lo general, los pacientes con PESI I/II o sPESI 0 son candidatos a terapia ambulatoria con anticoagulantes orales y los PESI \geq III o sPESI \geq 1 requieren hospitalización.

En el caso de los pacientes con riesgo moderado (descompensación hemodinámica incipiente) se recomienda terapia trombolítica para evitar el progreso de la presentación. En el resto de los escenarios, no se recomienda esta terapia y se prefiere optar por alguno de los anticoagulantes disponibles dependiendo de las características individuales del paciente. En la figura 9 se esquematiza la clasificación del paciente conforme a su presentación clínica y la conducta terapéutica recomendada para cada uno. A continuación, en las siguientes secciones se desarrollará la evidencia actual sobre cada una de las intervenciones terapéuticas disponibles para el manejo de TEP.

Soporte hemodinámico y respiratorio

El manejo de la hipotensión es, junto con la terapia de reperfusión y la anticoagulación sistémica, la piedra angular en el tratamiento agudo de pacientes con TEP grave. La Guía de la

Sociedad Europea de Cardiología (ESC, por sus siglas en inglés) del 2014 recomienda la terapia con epinefrina en pacientes con TEP en estado de choque, debido a que ésta parece mejorar la función y perfusión del ventrículo derecho sin causar un efecto vasodilatador no deseado.¹ En relación a esta reanimación inicial, la expansión agresiva de volumen no muestra beneficio alguno, y al contrario, parece empeorar la función del ventrículo derecho.⁶¹ De hecho, un abordaje conservador con bolos de 500 mL de líquidos IV parece incrementar el índice cardíaco en pacientes con TEP severo.⁶² Por otro lado, en contraparte de la terapia de restitución hídrica propuesta, la administración de un bolo de 40 mg de furosemida también ha demostrado mejorar significativamente la función del ventrículo derecho.⁶³

Con respecto al manejo de la hipertensión pulmonar, las terapias con óxido nítrico o levosimendán parecen mejorar el estado hemodinámico y el intercambio de gases en pacientes con TEP.^{64,65} Este último agente mejora la coordinación del ventrículo derecho con la circulación pulmonar al combinar una vasodilatación pulmonar con un aumento de la contracción ventricular.⁶⁶

La hipoxemia se suele tratar con oxígeno suplementario. De requerirse ventilación mecánica, se debe tener cuidado para limitar sus efectos hemodinámicos adversos, debido a que puede agravar la falla ventricular derecha en pacientes con TEP masiva. La ESC-2014 recomienda utilizar volúmenes tidales bajos (aproximadamente 6 mL/kg de peso), manteniendo una presión positiva al final de la espiración (PEEP, por sus siglas en inglés) <30 cmH₂O.¹ Otra opción terapéutica es la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO, por sus siglas en inglés), la cual en una revisión sistemática mostró una supervivencia de 70.1% en pacientes con TEP masiva en combinación con un tratamiento definitivo de trombólisis.⁶⁷

Anticoagulación

La importancia de la terapia de anticoagulación en el contexto de la TEP reside en que reduce la extensión, o recurrencia, del evento trombótico por lo menos en un 80%. Debido a esta disminución de



Figura 9. Abordaje terapéutico del paciente con TEP. El flujograma, que se lee de adentro hacia afuera y de derecha a izquierda, organiza la información presentada en el apartado de Tratamiento.

TEP: Tromboembolia pulmonar. Desc HD: Descompensación hemodinámica. DOAC: Anticoagulantes orales de acción directa. ECMO: Oxigenación por membrana extracorpórea. ERC: Enfermedad renal crónica. HIT: Trombocitopenia inducida por heparina. Fpx: Fondaparinux. LMWH: Heparina de bajo peso molecular. OR: *Odds ratio*, Razón de posibilidades/momios. PA: Parenteral. PO: Vía oral. PESI: Índice de severidad de tromboembolia pulmonar. RR: Riesgo relativo. SatO₂: Saturación de oxígeno. sPESI: PESI simplificada. TFG: Tasa de filtrado glomerular. UFH: Heparina no fraccionada. VKA: Antagonistas de vitamina K.

la mortalidad temprana y de eventos de TEP recurrentes, en pacientes con probabilidad de TEP alta o moderada se recomienda iniciar terapia de anticoagulación parenteral antes de confirmado el diagnóstico.^{1,68}

Por su mecanismo de acción, estos fármacos conllevan un riesgo inherente de sangrado mayor.

Por lo tanto, la terapia de elección debe ser efectiva para cumplir las metas terapéuticas y segura con respecto a los eventos adversos.

La guía ESC 2014 recomienda iniciar anticoagulación parenteral durante 5-10 días por su bajo riesgo de sangrado y trombocitopenia con heparina de bajo peso molecular (HBPM) vía

subcutánea o con fondaparinux en combinación con anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K (VKA, por sus siglas en inglés) o de acción directa (DOAC, por sus siglas en inglés) hasta que el INR (*international normalized ratio*) sea de 2.0 a 3.0 por 3 días consecutivos. Los VKA, entre ellos la warfarina, han sido el estándar de oro por los últimos 50 años, prescribiéndose en una dosis inicial de 10 mg en pacientes <60 años y de 5 mg en >60 años u hospitalizados. En caso de utilizar rivaroxabán o apixabán, se debe administrar en vía oral después de 1-2 días de iniciada la terapia parenteral; como alternativa, estos inhibidores del factor Xa se pueden administrar sin anticoagulación parenteral previa.⁶⁹ Después de retirada la vía parenteral, se recomienda iniciar aspirina a dosis bajas en ausencia de contraindicaciones, evaluando periódicamente el riesgo de sangrado mayor.¹

Dentro de los beneficios del uso de la HBPM está una menor tasa de recidiva (OR 0.72; IC 95% 0.59-0.88; p = 0.001), una menor incidencia de hemorragias (OR 0.69; IC 95%; 0.50-0.95; p = 0.02), una mayor reducción en el tamaño del trombo (OR 0.71; IC 95% 0.61 a 0.82; p <0.00001) y una relativa independencia del médico, al no requerir de un monitoreo estricto (con excepción de las pacientes embarazadas).^{1,69,70} En casos de daño renal severo (<30 ml/min/1.73m²), obesidad o reperusión primaria, se recomienda el uso de UFH, debido a su corta vida media, monitoreo sencillo y a la existencia del sulfato protamina para revertir los efectos de anticoagulación.¹ Otra ventaja es que esta puede administrarse en vía subcutánea en aquellos pacientes con acceso venoso difícil o que podrían ser tratados de forma ambulatoria.⁷¹

La reciente evidencia sobre la eficacia de los DOAC los ha situado como una terapia no inferior y quizá más segura que el tratamiento estándar arriba mencionado. En el estudio RE-COVER (comparación del DOAC dabigatrán con la warfarina), se encontró una efectividad similar no significativa entre ambos tratamientos y con una menor incidencia de sangrado de cualquier índole en el brazo de dabigatrán (*Hazard ratio* [HR] 0.71; IC 95% 0.59–0.85).⁷² Su continuación, RE-COVER II,

confirmó los resultados anteriores.⁷³ En el estudio EINSTEIN-PE, el DOAC rivaroxabán comparado con warfarina obtuvo resultados similares: un HR del 1.12 no significativo para recurrencia y un HR para sangrados mayores de 0.49 (IC 95% 0.31-0.79).⁷⁴ En los estudios AMPLIFY y Hokusai-VTE, se comparó warfarina contra apixabán y edoxabán con resultados favorables para la terapia con DOAC al demostrar una disminución no significativa en la probabilidad de recurrencia y en el sangrado mayor (AMPLIFY: *Relative risk* [RR] 0.44; IC 95% 0.36–0.55; p = 0.001. Hokusai-VTE: HR 0.81; IC 95% 0.71–0.94; p = 0.004).^{75,76} En un estudio *post-hoc* realizado sobre la población de EINSTEIN-PE, se asoció el rivaroxabán con un menor tiempo de estancia hospitalaria, así como con un menor costo en comparación con la terapia de warfarina.^{74,77} Por lo tanto, la utilización de DOAC se debe considerar como una alternativa favorable para la terapia anticoagulante en pacientes con TEP aguda. En la tabla 7, se muestran las recomendaciones de la guía CHEST 2016 sobre la elección de terapia anticoagulante en distintos escenarios clínicos.⁶⁸

Duración del tratamiento anticoagulante

La duración de la terapia anticoagulante después de un evento de TEP depende del riesgo individual de una ETV recurrente, del riesgo de sangrado y de la etiología del evento índice. Con esto, el tratamiento se puede categorizar en inicial (3 meses), extendido o indefinido (>3 meses con evaluaciones regulares de factores de riesgo) y permanente. Aunque en los pacientes con TEP que están con un esquema de 3 meses se supone un riesgo muy bajo de sangrado (0.8-1.6% por año) los principales factores de riesgo que podrían incrementar este porcentaje son la edad >65 años, sangrado gastrointestinal o de cualquier origen previo, evento vascular cerebral (EVC) previo, presencia de comorbilidades severas (como cáncer, metástasis, diabetes, anemia, caídas frecuentes, falla hepática, alcoholismo, falla renal), cirugía reciente, terapia antiplaquetaria concomitante, trombocitopenia, uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y un mal control de la anticoagulación (ver tabla 8).^{1,68,77-79}

Escenario clínico	Anticoagulante recomendado	Comentarios
Cáncer	HBPM	Aún más si: diagnóstico reciente, ETV extensa, cáncer metastásico, muy sintomático; vómitos; en quimioterapia.
Se debe evitar terapia parenteral	Rivaroxabán o apixabán	VKA, dabigatrán y edoxabán requieren terapia parenteral inicial
Preferencia por terapia una vez al día	Rivaroxabán, edoxabán y VKA	-
Enfermedad hepática y coagulopatía	HBPM	Los DOAC están contraindicados si existe una elevación de INR por enfermedad hepática. VKA depende de las mediciones de INR para valorar efecto antitrombótico
Enfermedad renal y TFG <30 ml/min/1.73m ²	VKA	DOAC y HBPM están contraindicados en daño renal severo.
Enfermedad arterial coronaria	VKA, rivaroxabán, apixabán, edoxabán.	Se ha encontrado que ocurren más eventos coronarios en pacientes tratados con dabigatrán que con VKA. Otros DOAC son seguros y efectivos en enfermedad arterial coronaria.
Dispepsia o historia de sangrado GI	VKA, apixabán	Dabigatrán incrementa la dispepsia. Dabigatrán, rivaroxabán y edoxabán están asociados con mayor sangrado GI que VKA
Mal apego	VKA o DOAC	El monitoreo de INR puede ayudar a detectar mal apego. El apego en DOAC es mayor (menos complejo)
Uso de terapia trombolítica	Infusión de UFH	Mayor experiencia
Necesidad de antídoto	VKA o UFH	UFH: protamina, VKA: vitamina K
Embarazo o riesgo de embarazo	HBPM	Otros fármacos pueden cruzar la barrera hemato-placentaria

Tabla 7. Factores que influyen en la decisión de un agente anticoagulante sobre otro para el tratamiento inicial y a largo plazo de TEP. Modificado de Kearon *et al.*⁶⁸

DOAC: Anticoagulante oral de acción directa. INR: Índice internacional normalizado. HBPM: Heparina de bajo peso molecular. ETV: Enfermedad tromboembólica venosa. UFH: Heparina no fraccionada. VKA: Antagonistas de vitamina K. TFG: Tasa de Filtrado Glomerular. GI: Gastrointestinal. TEP: Tromboembolia pulmonar.

Riesgo absoluto de sangrado mayor estimado			
	Bajo riesgo (0 factores de riesgo)	Riesgo moderado (1 factor de riesgo)	Alto riesgo (≥ 2 factores de riesgo)
Primeros 3 meses de terapia con anticoagulantes	0.02	0.03	0.13
>3 meses de terapia con anticoagulantes	0.01	0.02	>6.5%

Tabla 8. Riesgo de sangrado con terapia anticoagulante basado en características del paciente. Modificado de Kearon *et al.*⁶⁸ Las características del paciente corresponden a los factores de riesgo enunciados en la página anterior.

Por el otro lado, en pacientes con ETV no provocada se recomienda el uso de terapia extendida ya que el cese del tratamiento de 3 meses conlleva un riesgo significativo de recurrencia a los 6 meses (HR 1.70, 1.02-2.82; $p = 0.041$).⁷⁹ En cambio, se debe suspender la terapia anticoagulante cuando el riesgo de sangrado sea mayor que el riesgo de recidiva de una ETV.⁶⁸ En pacientes con un segundo evento de ETV no provocada, la guía ESC recomienda el tratamiento permanente.¹

Respecto a la elección farmacológica para la terapia extendida, la guía CHEST 2016 recomienda anticoagulación con inhibidores del factor Xa de intensidad baja (mortalidad general: OR 0.38; IC 95% 0.12-0.995), ya que la evidencia muestra que los DOAC son igual de efectivos para prevenir una recurrencia de ETV a 6 meses a dosis bajas (OR 0.16; IC 95% 0.06-0.38) que a dosis regulares (OR 0.17; IC 95% 0.08-0.33).^{68,80} En casos de recurrencia de un tromboembolismo venoso durante la terapia anticoagulante, se recomienda cambiar a terapia con HBPM o incrementar la dosis de esta HBPM en un 25-30%.⁶⁸

Debido al alto porcentaje de recurrencia de TEP en pacientes con malignidad (20% en los primeros 12 meses después del evento índice), la guía CHEST 2016 recomienda una terapia extendida (>6 meses) en estos pacientes con HBPM, ya que el edoxabán y rivaroxabán se asocian con mayor riesgo de sangrado.^{69,76,81-84}

Trombólisis

En una revisión sistemática se encontró que la trombólisis se asocia a una reducción en la mortalidad y recurrencia de TEP en pacientes de alto riesgo que se presentan con inestabilidad hemodinámica (RR 0.20; IC 95% 0.19-0.22; $p < 0.0001$).⁸⁵ Debido a este importante cuerpo de evidencia de un beneficio clínico, la guía ESC 2014 recomienda considerar como relativas las contraindicaciones de trombólisis en pacientes con TEP de alto riesgo.¹ No obstante, Hao *et al.* en 2018 encontraron que, en comparación con heparina sola o heparina con placebo, la terapia combinada de heparina con trombólisis reduce de manera no

significativa el riesgo de muerte (OR 0.66; IC 95% 0.42-1.06; $p = 0.08$) además de aumentar de manera importante el riesgo de eventos hemorrágicos mayores (OR 2.90; IC 95% 1.95-4.31; $p < 0.001$) y menores (OR 3.09; IC 95% 1.58-6.06; $p = 0.001$). El uso de tenecteplasa fue el que se asoció con el mayor OR para sangrado extracranial (OR 20.38; IC 95% 2.69-154.53).⁸⁶ Por lo tanto, se recomienda que para el inicio de la terapia trombolítica se debe de realizar una valoración personalizada.

Con respecto a la administración del agente trombolítico, ya que más del 90% de los pacientes responden favorablemente, se prefieren regímenes acelerados administrados en las primeras 2 horas sobre las infusiones prolongadas de 12-24 horas de primera generación.¹ En el estudio PIETHO se identificó una reducción de la mortalidad en aquellos pacientes tratados con tenecteplasa (2.6% vs. 5.6% en el grupo placebo; $p = 0.015$; OR 0.44; IC 95% 0.23-0.88) en los primeros días, mas una semana después esta modificación en la mortalidad a largo plazo, disnea o grado de disfunción ventricular en los supervivientes tratados con terapia trombolítica dejó de ser significativa.^{87,88} Posterior a la terapia con trombolíticos, resulta razonable continuar con la terapia de anticoagulación con UFH.¹ En caso de utilizar HBPM o fondaparinux al momento del inicio de la terapia trombolítica, se debe retrasar la infusión de UFH 12 (si HBPM) o 24 horas (si fondaparinux) después de la última dosis de dichos fármacos.¹

Sobre el uso del activador tisular del plasminógeno recombinante (rtPA, por sus siglas en inglés), hay evidencia de que dosis reducidas resultan en una efectividad (OR 0.96; IC 95% 0.30-3.04) y mortalidad general (OR 0.88; IC 95% 0.23-3.37) comparable con dosis estándares a la vez de que conllevan un menor riesgo de sangrado (OR 0.33; IC 95% 0.12-0.91; $p = 0.94$).⁸⁹ Al compararlos entre sí, se encontró que la trombólisis a dosis bajas reducía significativamente el riesgo de sangrado (*surface under the cumulative ranking area* [SUCRA] 0.61), seguido por trombólisis guiada por catéter (SUCRA 0.54) y trombólisis de dosis completa (SUCRA 0.17).⁹⁰

REVISIÓN NARRATIVA DE LA LITERATURA. Barboza-Dávalos MF *et al.*

La guía CHEST 2016 no recomienda el tratamiento trombolítico en pacientes con TEP sin hipotensión, con la excepción de que estos presenten un deterioro hemodinámico dentro de su evolución.^{68,91} Lo cual fue validado en un estudio realizado en 256 pacientes normotensos con TEP aguda y evidencia de disfunción de ventrículo derecho o hipertensión pulmonar, donde se comparó la terapia trombolítica (alteplasa) con placebo y heparina. Los resultados mostraron que el tratamiento con trombolíticos reducía el escalamiento terapéutico a tratamiento de urgencia (de 24.6% a 10.2%; $p = 0.004$), sin aumentar la mortalidad.⁹²

Embolectomía quirúrgica

En pacientes seleccionados con TEP de alto riesgo o riesgo moderado y fracaso de la terapia trombolítica, la embolectomía quirúrgica es una opción razonable. Siendo una cirugía sencilla, puede ser realizada en centros no especializados que cuenten con ECMO.¹ La mortalidad se ha reportado tan baja como <6% en el contexto de un equipo multidisciplinario y con indicaciones individuales para embolectomía para prevenir un colapso hemodinámico.⁹³ A pesar de que la trombólisis perioperatoria incrementa el riesgo de sangrado, no es una contraindicación absoluta para la embolectomía quirúrgica.¹ Aún de ser necesarios periodos largos de *bypass* cardiopulmonar para asegurar la recuperación del ventrículo derecho, la respuesta es positiva y la supervivencia postquirúrgica es favorable.⁹⁴

Tratamiento dirigido por catéter percutáneo

En pacientes con contraindicaciones absolutas para trombólisis, con TEP aguda asociada a hipotensión, trombólisis fallida o choque que podría causar la muerte antes de que la terapia trombolítica haga efecto, la guía americana CHEST recomienda la trombectomía por catéter percutáneo como terapia de elección. Esta ha demostrado índices de recuperación del ventrículo derecho comparables con trombólisis sistémica a dosis estándar. A la par que conlleva la menor probabilidad de morir (SUCRA 0.67) en comparación de la terapia trombolítica sistémica a dosis bajas (SUCRA 0.66) y a dosis completas

(SUCRA 0.55).⁹⁵ En un metaanálisis de más de 12,000 pacientes se encontró una mortalidad general del 18.1% (7.3-38.2%) en pacientes hemodinámicamente inestables abordados con terapia dirigida con catéter y del 2.6% (0.8-7.3%) en pacientes estables.⁹⁵

La trombólisis local asistida por catéter guiado por ultrasonido es una modalidad alternativa que ha sido asociada de igual forma a éxito clínico (definido con parámetros de estabilización hemodinámica, resolución de la hipoxia y supervivencia) en el 86.5% de las ocasiones (IC 95% 82.1-90.2%), con un riesgo de complicaciones mayores y menores de 7.9% (IC 95% 5.0-11.3%) y 2.4% (IC 95% 1.9-4.3%), respectivamente.^{68,96,97}

Filtros venosos

La principal evidencia para el uso de filtros venosos surge de los estudios PREPIC (PREPIC-1 y PREPIC-2), donde se concluyó que el uso de estos no reducía la recurrencia de TEP, pero sí incrementaba la recurrencia de ETV.⁶⁸ Debido a lo anterior, así como al riesgo de trombosis temprana del sitio de inserción (10% de los pacientes), síndrome post-trombótico (40%), y la oclusión del mismo filtro (22% a los 5 años y 33% a los 9 años), la guía CHEST 2016 dejó de recomendar el uso de filtros de vena cava.^{68,98}

Tratamiento ambulatorio

En pacientes de bajo riesgo y con posibilidad de seguimiento y monitoreo, el tratamiento ambulatorio es una opción efectiva y económica para el manejo de TEP.^{1,99-101} En una revisión sistemática realizada por Yoo *et al.* en 2019 no se encontró una diferencia significativa entre la terapia ambulatoria y hospitalaria en términos de mortalidad a corto plazo, largo plazo, sangrado mayor a los 14 días, y a los 90 días, así como sangrado menor y recurrencia de TEP a los 90 días.¹⁰² Sin embargo, la posibilidad de un tratamiento ambulatorio en pacientes con TEP depende de una estricta selección con base en su riesgo de un evento adverso temprano.

Para lograr esto, los modelos predictivos PESI, sPESI y los criterios de Hestia son de utilidad.^{103,104} Se puede optar por un manejo ambulatorio en

pacientes con Hestia negativo o un PESI I/II y sPESI 0 sin inestabilidad hemodinámica, saturación de oxígeno <90%, sangrado activo, dolor severo con indicación de opioides, KDIGO IV o V, ni trombocitopenia inducida por heparina en el último año, y sin razones sociales. En pacientes ingresados con PESI III, una evolución favorable y una reevaluación con criterios de bajo riesgo, se puede considerar el tratamiento ambulatorio.¹⁰⁰

Con respecto al manejo terapéutico, la guía de la Sociedad Británica de Tórax (BTS, por sus siglas en inglés) recomienda tratar con HBPM y dabigatrán, HBPM y edoxabán o un régimen de un sólo fármaco (apixabán o rivaroxabán). Así mismo, se debe considerar educar al paciente sobre signos y síntomas de recidiva, sangrado mayor y otras complicaciones, agendar una reevaluación formal por lo menos una vez en la primera semana después del alta para evaluar la evolución del paciente, y desarrollar protocolos hospitalarios adecuados para dar seguimiento de dichos pacientes.¹⁰⁰⁻¹⁰⁷

Desenlace clínico

Factores de riesgo y su impacto en la probabilidad de muerte

Una de las implicaciones que trae consigo la diferencia en la sobrevida entre las dos presentaciones de la ETV es la especial importancia que tiene el manejo terapéutico con anticoagulantes para las TEP agudas.¹⁰⁸ Puesto que se trata de una intervención con la capacidad de disminuir los resultados adversos relacionados a recurrencias de la enfermedad, específicamente cuando persisten los factores de riesgo que contribuyen a la tríada de Virchow.

De dichos factores, como se ha puntualizado previamente, son los adquiridos los que predominan en cualquier ETV. De estos, algunos pueden ser suspendidos, como la terapia con estrógenos, mientras que otros corresponden a insultos constantes que aumentan la probabilidad de una muerte a corto plazo: cáncer (HR 2.3; IC 95% 1.5–3.5), EPOC (HR 1.8; IC 95% 1.2–2.7), insuficiencia cardíaca (HR 2.4; IC 95% 1.5–3.7), etc.¹⁰

Entre otros factores permanentes, también se incluyen a los estados protrombóticos hereditarios, o relacionados a enfermedades autoinmunes. Con esto, se explica por qué los predictores de mortalidad no son sólo los marcadores pronósticos ya expuestos en secciones anteriores, sino que se incluyen a los mismos factores que favorecieron al primer evento tromboembólico; y aun en los casos donde no se identifica ninguno, esto ya acarrea una mortalidad mayor a 5 y 10 años en comparación con una ETV provocada.^{108,109}

Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC)

Ya que este escenario sucede como secuela en el 3.2% de todos los embolismos pulmonares agudos (en especial en los recurrentes) y en el 1.5% de las TEP idiopáticas es de suma importancia identificarlo de manera oportuna. Para esto, es vital detectar los posibles indicadores de HPTEC, como lo es la persistencia de síntomas en presencia de resultados ecocardiográficos anormales después de 3 meses bajo un tratamiento tromboprolifáctico ininterrumpido.^{1,11,110}

Para la HPTEC está indicado continuar con ecocardiogramas de seguimiento, realizar una gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión, y derivar a un centro especializado en este padecimiento. La toma rápida de decisiones adecuadas en este contexto permite atender tempranamente la HPTEC, con lo que se espera evitar el deterioro de la función cardiovascular y pulmonar.¹¹

Profilaxis

La profilaxis en el contexto de ETV se divide en dos tipos, la farmacológica y la mecánica (compresión a través de diversos métodos, higiene postural, dispositivos de impulso en pies, etc.); siendo esta última menos efectiva para prevenir eventos trombóticos.¹¹¹ La tabla 9 resume la evidencia actual sobre tromboprolifaxis en distintas cohortes de pacientes.

Conclusión

La TEP aguda es una entidad que acarrea consigo una mortalidad significativa a corto, mediano y

REVISIÓN NARRATIVA DE LA LITERATURA. Barboza-Dávalos MF *et al.*

largo plazo, y la posibilidad de presentarse nuevamente en el futuro o de promover el desarrollo de una HPTEC. Ya que esta ETV, así como la TVP, se corresponden con patologías prevenibles en la mayoría de los casos, la profilaxis primaria y secundaria figura como protagonista a la

par del tratamiento inmediato. En estos tres escenarios distintos que implican el manejo de fármacos que inherentemente conllevan posibles eventos hemorrágicos, la vigilancia estrecha y la individualización de la atención son clave para asegurar la supervivencia.

Grupo de pacientes	Recomendación	Evidencia
Inmovilización de extremidad inferior ¹¹²	HBPM	OR 0.45 para ETV, no significativo para TEP
Fractura de cadera ¹¹³	Fondaparinux	RR 95.5% vs placebo; sin aumento significativo del riesgo de sangrado
Viajes en avión de 6-8 horas ¹¹⁴	Uso de medias compresivas y HBPM	p = < 0.05
Cirugía ginecológica maligna ¹¹⁵	Dalteparina	-
EVC hemorrágico ¹¹⁶	Cualquier anticoagulante	RR 0.37 para TEP; RR 1.42 para hematomas; reducción no significativa de la mortalidad
EVC isquémico ¹¹⁷	Enoxaparina	Reducción de ETV 5.6% vs placebo; 1.5% riesgo de sangrado
Cirugía obstétrica ^{118,119}	Fondaparinux o Rivaroxabán	Fondaparinux (RR 0.5; IC 95% 0.49-0.63); Rivaroxabán (RR 0.5; IC 95% 0.34-0.73); mayor riesgo de sangrado en Fondaparinux (RR 1.27; IC 95% 1.04-1.55)
TVP en embarazadas ¹²⁰	HBPM	Poca evidencia, producto de pequeños estudios; RR 0.07; IC 95% 0.01-0.54 para efectos adversos; RR 0.47; IC 95% 0.23-0.95 para muerte fetal
Cirugía bariátrica ¹²¹	Deambulacion temprana, uso de medias compresivas y tromboprofilaxis en casos no complicados	Opinion de expertos
Cirugía cardiovascular ¹²²	Tromboprofilaxis temprana;	RR 0.45, IC 95% 0.28-0.72, p = 0.0 para TEP

Tabla 9. Recomendaciones de tromboprofilaxis.

OR: *Odds Ratio*, Razón de posibilidades/momios. HBPM: Heparina de bajo peso molecular. ETV: Enfermedad tromboembólica venosa. TEP: Tromboembolia pulmonar. RR: Riesgo relativo. EVC: Evento vascular cerebral. IC: Intervalo de confianza. TVP: Trombosis venosa profunda.

Referencias

1. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, Gibbs JSR, Huisman MV, Humbert M, Kucher N, Lang I, Lankeit M, Lekakis J, Maack C, Mayer E, Meneveau N, Perrier A, Pruszczyk P, Rasmussen LH, Schindler TH, Svitil P, Vonk Noordegraaf A, Zamorano JL, Zompatori M. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2014;35(43):3033-69, 3069a-3069k. doi:10.1093/eurheartj/ehu283
2. Ouellette DW, Patocka C. Pulmonary embolism. *Emerg Med Clin North Am.* 2012;30(2):329-75, viii. doi:10.1016/j.emc.2011.12.004
3. Machado Villarroel L, Dimakis Ramírez DA. Enfoque diagnóstico de la tromboembolia pulmonar. *Acta méd. Grupo Ángeles [Internet].* 2017 [citado 2021 Jul 28];15(1):36-46. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-72032017000100036&lng=es.

Todo lo que siempre quiso saber sobre la tromboembolia pulmonar (pero temía preguntar)

4. Cabrera-Rayó A, Nellen-Hummel H. Epidemiología de la enfermedad tromboembólica venosa. *Gac Med Mex* [Internet]. 2007 [citado 2020 Ago 8];143(S1):3–5. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2007/gms071b.pdf>
5. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(23 Suppl 1):I22–30. doi:10.1161/01.CIR.0000078464.82671.78
6. Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(8):464–74. doi:10.1038/nrcardio.2015.83
7. Douma RA, Kamphuisen PW, Büller HR. Acute pulmonary embolism. Part 1: epidemiology and diagnosis. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7(10):585–96. doi:10.1038/nrcardio.2010.106
8. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(23 Suppl 1):I4–8. doi:10.1161/01.CIR.0000078468.11849.66
9. Klatsky AL, Armstrong MA, Poggi J. Risk of pulmonary embolism and/or deep venous thrombosis in Asian-Americans. *The American Journal of Cardiology*. 2000;85(11):1334–7. doi:10.1016/S0002-9149(00)00766-9
10. Goldhaber SZ, Visani L, Rosa M de. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *The Lancet*. 1999;353(9162):1386–9. doi:10.1016/S0140-6736(98)07534-5
11. Essien E-O, Rali P, Mathai SC. Pulmonary Embolism. *Med Clin North Am*. 2019;103(3):549–64. doi:10.1016/j.mcna.2018.12.013
12. Stein PD, Beemath A, Matta F, Weg JG, Yusen RD, Hales CA, Hull RD, Leeper KV, Sostman HD, Tapson VF, Buckley JD, Gottschalk A, Goodman LR, Wakefield TW, Woodard PK. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism: data from PIONEER II. *Am J Med*. 2007;120(10):871–9. doi:10.1016/j.amjmed.2007.03.024
13. Desciak MC, Martin DE. Perioperative pulmonary embolism: diagnosis and anesthetic management. *J Clin Anesth*. 2011;23(2):153–65. doi:10.1016/j.jclinane.2010.06.011
14. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(1):3–14. doi:10.1007/s11239-015-1311-6
15. Rickles FR, Levine MN. Epidemiology of thrombosis in cancer. *Acta Haematol*. 2001;106(1-2):6–12. doi:10.1159/000046583
16. Barsoum MK, Heit JA, Ashrani AA, Leibson CL, Petterson TM, Bailey KR. Is progestin an independent risk factor for incident venous thromboembolism? A population-based case-control study. *Thromb Res*. 2010;126(5):373–8. doi:10.1016/j.thromres.2010.08.010
17. Zhou X, Qian W, Li J, Zhang P, Yang Z, Chen W, Wu L. Who are at risk for thromboembolism after arthroplasty? A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2013;132(5):531–6. doi:10.1016/j.thromres.2013.09.005
18. Stevens SM, Ansell JE. Thrombophilic Evaluation in Patients with Acute Pulmonary Embolism. *Semin Respir Crit Care Med*. 2017;38(1):107–20. doi:10.1055/s-0036-1597564
19. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN, Melton LJ. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med*. 2002;162(11):1245–8. doi:10.1001/archinte.162.11.1245
20. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, Cushman M, Goldenberg N, Goldhaber SZ, Jenkins JS, Kline JA, Michaels AD, Thistlethwaite P, Vedantham S, White RJ, Zierler BK. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(16):1788–830. doi:10.1161/CIR.0b013e318214914f
21. Omar HR. ST-segment elevation in V1-V4 in acute pulmonary embolism: a case presentation and review of literature. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2016;5(8):579–86. doi:10.1177/2048872615604273
22. Perrier A. Pulmonary embolism: from clinical presentation to clinical probability assessment. *Semin Vasc Med*. 2001;1(2):147–54. doi:10.1055/s-2001-18482
23. Peiman S, Abbasi M, Allameh SF, Asadi Gharabaghi M, Abtahi H, Safavi E. Subsegmental pulmonary embolism: A narrative review. *Thromb Res*. 2016;13855–60. doi:10.1016/j.thromres.2015.12.003
24. Kline JA, Kabrhel C. Emergency Evaluation for Pulmonary Embolism, Part 1: Clinical Factors that Increase Risk. *J Emerg Med*. 2015;48(6):771–80. doi:10.1016/j.jemermed.2014.12.040
25. Aleva FE, Voets LWLM, Simons SO, Mast Q de, van der Ven AJAM, Heijdra YF. Prevalence and Localization of Pulmonary Embolism in Unexplained Acute Exacerbations of COPD: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest*. 2017;151(3):544–54. doi:10.1016/j.chest.2016.07.034
26. Courtney DM, Kline JA, Kabrhel C, Moore CL, Smithline HA, Nordenholz KE, Richman PB, Plewa MC. Clinical features from the history and physical examination that predict the presence or absence of pulmonary embolism in symptomatic emergency department patients: results of a prospective, multicenter study. *Ann Emerg Med*. 2010;55(4):307–315.e1. doi:10.1016/j.annemergmed.2009.11.010

REVISIÓN NARRATIVA DE LA LITERATURA. Barboza-Dávalos MF *et al.*

27. Crawford F, Andras A, Welch K, Sheares K, Keeling D, Chappell FM. D-dimer test for excluding the diagnosis of pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; (8):CD010864. doi:10.1002/14651858.CD010864.pub2
28. van Belle A, Büller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW, Kramer MHH, Kruip MJHA, Kwakkel-van Erp JM, Leebeek FWG, Nijkeuter M, Prins MH, Sohne M, Tick LW. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA.* 2006;295(2):172–9. doi:10.1001/jama.295.2.172
29. Le Gal G, Righini M, Roy P-M, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, Perrier A. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med.* 2006;144(3):165–71. doi:10.7326/0003-4819-144-3-200602070-00004
30. Perrier A, Desmarais S, Miron M-J, Moertlose P de, Lepage R, Slosman D, Didier D, Unger P-F, Patenaude J-V, Bounameaux H. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *The Lancet.* 1999;353(9148):190–5. doi:10.1016/S0140-6736(98)05248-9
31. Righini M, Goehring C, Bounameaux H, Perrier A. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. *Am J Med.* 2000;109(5):357–61. doi:10.1016/s0002-9343(00)00493-9
32. Worsley DF, Alavi A, Aronchick JM, Chen JT, Greenspan RH, Ravin CE. Chest radiographic findings in patients with acute pulmonary embolism: observations from the PIOPED Study. *Radiology.* 1993;189(1):133–6. doi:10.1148/radiology.189.1.8372182
33. Abbas A, St Joseph EV, Mansour OMA, Peebles CR. Radiographic features of pulmonary embolism: Westermarck and Palla signs. *Postgrad Med J.* 2014;90(1065):422–3. doi:10.1136/postgradmedj-2013-132000
34. Stein PD, Saltzman HA, Weg JG. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism. *The American Journal of Cardiology.* 1991;68(17):1723–4. doi:10.1016/0002-9149(91)90339-M
35. Qaddoura A, Digby GC, Kabali C, Kukla P, Zhan Z-Q, Baranchuk AM. The value of electrocardiography in prognosticating clinical deterioration and mortality in acute pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol.* 2017;40(10):814–24. doi:10.1002/clc.22742
36. Shopp JD, Stewart LK, Emmett TW, Kline JA. Findings From 12-lead Electrocardiography That Predict Circulatory Shock From Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-analysis. *Acad Emerg Med.* 2015;22(10):1127–37. doi:10.1111/acem.12769
37. Robert-Ebadi H, Le Gal G, Carrier M, Couturaud F, Perrier A, Bounameaux H, Righini M. Differences in clinical presentation of pulmonary embolism in women and men. *J Thromb Haemost.* 2010;8(4):693–8. doi:10.1111/j.1538-7836.2010.03774.x
38. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C, Di Ricco G, Tonelli L, Allessia G, Pistolesi M. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(3):864–71. doi:10.1164/ajrccm.159.3.9806130
39. Fields JM, Davis J, Girson L, Au A, Potts J, Morgan CJ, Vetter I, Riesenber LA. Transthoracic Echocardiography for Diagnosing Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2017;30(7):714–723.e4. doi:10.1016/j.echo.2017.03.004
40. Niemann T, Egelhof T, Bongartz G. Transthoracic sonography for the detection of pulmonary embolism—a meta-analysis. *Ultraschall Med.* 2009;30(2):150–6. doi:10.1055/s-2008-1027856
41. Jammal M, Milano P, Cardenas R, Mailhot T, Mandavia D, Perera P. The diagnosis of right heart thrombus by focused cardiac ultrasound in a critically ill patient in compensated shock. *Crit Ultrasound J.* 2015;76. doi:10.1186/s13089-015-0023-7
42. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, Greenspan RH, Hales CA, Saltzman HA, Vreim CE, Terrin ML, Weg JG. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation.* 1992;85(2):462–8. doi:10.1161/01.cir.85.2.462
43. Qanadli SD, Hajjam ME, Mesurolle B, Barré O, Bruckert F, Joseph T, Mignon F, Vieillard-Baron A, Dubourg O, Lacombe P. Pulmonary embolism detection: prospective evaluation of dual-section helical CT versus selective pulmonary arteriography in 157 patients. *Radiology.* 2000;217(2):447–55. doi:10.1148/radiology.217.2.r00nv01447
44. Moore AJE, Wachsmann J, Chamarthy MR, Panjikanan L, Tanabe Y, Rajiah P. Imaging of acute pulmonary embolism: an update. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2018;8(3):225–43. doi:10.21037/cdt.2017.12.01
45. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, Leeper KV, Popovich J, Quinn DA, Sos TA, Sostman HD, Tapson VF, Wakefield TW, Weg JG, Woodard PK. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2006;354(22):2317–27. doi:10.1056/NEJMoa052367

Todo lo que siempre quiso saber sobre la tromboembolia pulmonar (pero temía preguntar)

46. Squizzato A, Pomero F, Allione A, Priotto R, Riva N, Huisman MV, Klok FA, Stein PD, Guasti L, Fenoglio L, Dentali F, Ageno W. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging in patients with suspected pulmonary embolism: A bivariate meta-analysis. *Thromb Res.* 2017;15464–72. doi:10.1016/j.thromres.2017.03.027
47. Zhou M, Hu Y, Long X, Liu D, Liu L, Dong C, Wang J, Kong X. Diagnostic performance of magnetic resonance imaging for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2015;13(9):1623–34. doi:10.1111/jth.13054
48. Benson DG, Schiebler ML, Repplinger MD, François CJ, Grist TM, Reeder SB, Nagle SK. Contrast-enhanced pulmonary MRA for the primary diagnosis of pulmonary embolism: current state of the art and future directions. *Br J Radiol.* 2017;90(1074):20160901. doi:10.1259/bjr.20160901
49. Hess S, Frary EC, Gerke O, Madsen PH. State-of-the-Art Imaging in Pulmonary Embolism: Ventilation/Perfusion Single-Photon Emission Computed Tomography versus Computed Tomography Angiography - Controversies, Results, and Recommendations from a Systematic Review. *Semin Thromb Hemost.* 2016;42(8):833–45. doi:10.1055/s-0036-1593376
50. Phillips JJ, Straiton J, Staff RT. Planar and SPECT ventilation/perfusion imaging and computed tomography for the diagnosis of pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis of the literature, and cost and dose comparison. *Eur J Radiol.* 2015;84(7):1392–400. doi:10.1016/j.ejrad.2015.03.013
51. Le Roux P-Y, Robin P, Tromeur C, Davis A, Robert-Ebadi H, Carrier M, Couturaud F, Le Gal G, Salaun P-Y. SPECT V/Q for the diagnosis of pulmonary embolism: protocol for a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy and clinical outcome. *BMJ Open.* 2018;8(4):e022024. doi:10.1136/bmjopen-2018-022024
52. Roach PJ, Schembri GP, Bailey DL. V/Q scanning using SPECT and SPECT/CT. *J Nud Med.* 2013;54(9):1588–96. doi:10.2967/jnumed.113.124602
53. Hellenkamp K, Kaeberich A, Schwung J, Konstantinides S, Lankeit M. Risk stratification of normotensive pulmonary embolism based on the sPESI - Does it work for all patients? *Int J Cardiol.* 2015;197162–3. doi:10.1016/j.ijcard.2015.06.065
54. Zhou X-Y, Ben S-Q, Chen H-L, Ni S-S. The prognostic value of pulmonary embolism severity index in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Respir Res.* 2012;13111. doi:10.1186/1465-9921-13-111
55. Bajaj A, Rathor P, Sehgal V, Kabak B, Shetty A, Al Masalmeh O, Hosur S. Prognostic Value of Biomarkers in Acute Non-massive Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-analysis. *Lung.* 2015;193(5):639–51. doi:10.1007/s00408-015-9752-4
56. Barco S, Mahmoudpour SH, Planquette B, Sanchez O, Konstantinides SV, Meyer G. Prognostic value of right ventricular dysfunction or elevated cardiac biomarkers in patients with low-risk pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2019;40(11):902–10. doi:10.1093/eurheartj/ehy873
57. Becattini C, Cohen AT, Agnelli G, Howard L, Castejón B, Trujillo-Santos J, Monreal M, Perrier A, Yusen RD, Jiménez D. Risk Stratification of Patients With Acute Symptomatic Pulmonary Embolism Based on Presence or Absence of Lower Extremity DVT: Systematic Review and Meta-analysis. *Chest.* 2016;149(1):192–200. doi:10.1378/chest.15-0808
58. Barrios D, Rosa-Salazar V, Morillo R, Nieto R, Fernández S, Zamorano JL, Monreal M, Torbicki A, Yusen RD, Jiménez D. Prognostic Significance of Right Heart Thrombi in Patients With Acute Symptomatic Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-analysis. *Chest.* 2017;151(2):409–16. doi:10.1016/j.chest.2016.09.038
59. Wang Q, Ma J, Jiang Z, Ming L. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Int Angiol.* 2018;37(1):4–11. doi:10.23736/S0392-9590.17.03848-2
60. Zhou X-Y, Chen H-L, Ni S-S. Hyponatremia and short-term prognosis of patients with acute pulmonary embolism: A meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2017;227251–6. doi:10.1016/j.ijcard.2016.11.120
61. Ghignone M, Girling L, Prewitt RM. Volume expansion versus norepinephrine in treatment of a low cardiac output complicating an acute increase in right ventricular afterload in dogs. *Anesthesiology.* 1984;60(2):132–5. doi:10.1097/0000542-198402000-00009
62. Mercat A, Diehl JL, Meyer G, Teboul JL, Sors H. Hemodynamic effects of fluid loading in acute massive pulmonary embolism. *Crit Care Med.* 1999;27(3):540–4. doi:10.1097/00003246-199903000-00032
63. Schouver ED, Chiche O, Bouvier P, Doyen D, Cerboni P, Mocerri P, Ferreri E. Diuretics versus volume expansion in acute submassive pulmonary embolism. *Arch Cardiovasc Dis.* 2017;110(11):616–25. doi:10.1016/j.acvd.2017.01.016
64. Szold O, Khoury W, Biderman P, Klausner JM, Halpern P, Weinbroum AA. Inhaled nitric oxide improves pulmonary

REVISIÓN NARRATIVA DE LA LITERATURA. Barboza-Dávalos MF *et al.*

- functions following massive pulmonary embolism: a report of four patients and review of the literature. *Lung*. 2006;184(1):1–5. doi:10.1007/s00408-005-2550-7
65. Kline JA, Hall CL, Jones AE, Puskarich MA, Mastouri RA, Lahm T. Randomized trial of inhaled nitric oxide to treat acute pulmonary embolism: The iNOPE trial. *Am Heart J*. 2017;186:100–10. doi:10.1016/j.ahj.2017.01.011
 66. Kerbaul F, Gariboldi V, Giorgi R, Mekkaoui C, Guieu R, Fesler P, Gouin F, Brimiouille S, Collart F. Effects of levosimendan on acute pulmonary embolism-induced right ventricular failure. *Crit Care Med*. 2007;35(8):1948–54. doi:10.1097/01.CCM.0000275266.33910.8D
 67. Yusuff HO, Zochios V, Vuylsteke A. Extracorporeal membrane oxygenation in acute massive pulmonary embolism: a systematic review. *Perfusion*. 2015;30(8):611–6. doi:10.1177/0267659115583377
 68. Kearon C, Akl EA, Ormelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, Huisman M, King CS, Morris TA, Sood N, Stevens SM, Vintch JRE, Wells P, Woller SC, Moores L. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016;149(2):315–52. doi:10.1016/j.chest.2015.11.026
 69. Tran HA, Gibbs H, Merriman E, Curnow JL, Young L, Bennett A, Tan CW, Chunilal SD, Ward CM, Baker R, Nandurkar H. New guidelines from the Thrombosis and Haemostasis Society of Australia and New Zealand for the diagnosis and management of venous thromboembolism. *Med J Aust*. 2019;210(5):227–35. doi:10.5694/mja2.50004
 70. Robertson L, Jones LE. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for the initial treatment of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2CD001100. doi:10.1002/14651858.CD001100.pub4
 71. Robertson L, Strachan J. Subcutaneous unfractionated heparin for the initial treatment of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2CD006771. doi:10.1002/14651858.CD006771.pub3
 72. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Schnee J, Goldhaber SZ. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009;361(24):2342–52. doi:10.1056/NEJMoa0906598
 73. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, Christiansen AV, Friedman J, Le Maulf F, Peter N, Kearon C. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation*. 2014;129(7):764–72. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004450
 74. Büller HR, Prins MH, Lensin AWA, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, Chlumsky J, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Cohen A, Berkowitz SD, Bounameaux H, Davidson BL, Misselwitz F, Gallus AS, Raskob GE, Schellong S, Segers A. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012;366(14):1287–97. doi:10.1056/NEJMoa1113572
 75. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Masiukiewicz U, Pak R, Thompson J, Raskob GE, Weitz JI. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369(9):799–808. doi:10.1056/NEJMoa1302507
 76. Büller HR, Décousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, Raskob GE, Schellong SM, Schwocho L, Segers A, Shi M, Verhamme P, Wells P. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369(15):1406–15. doi:10.1056/NEJMoa1306638
 77. Kohn CG, Fermann GJ, Peacock WF, Wells PS, Baugh CW, Ashton V, Crivera C, Schein JR, Wildgoose P, Coleman CI. Association between rivaroxaban use and length of hospital stay, treatment costs and early outcomes in patients with pulmonary embolism: a systematic review of real-world studies. *Curr Med Res Opin*. 2017;33(9):1697–703. doi:10.1080/03007995.2017.1349659
 78. Ageno W, Mantovani LG, Haas S, Kreutz R, Monje D, Schneider J, van Eickels M, Gebel M, Zell E, Turpie AGG. Safety and effectiveness of oral rivaroxaban versus standard anticoagulation for the treatment of symptomatic deep-vein thrombosis (XALIA): an international, prospective, non-interventional study. *The Lancet Haematology*. 2016;3(1):e12–e21. doi:10.1016/S2352-3026(15)00257-4
 79. Boutitie F, Pinede L, Schulman S, Agnelli G, Raskob G, Julian J, Hirsh J, Kearon C. Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: analysis of individual participants' data from seven trials. *BMJ*. 2011;342:d3036. doi:10.1136/bmj.d3036
 80. Wang KL, van Es N, Cameron C, Castellucci LA, Büller HR, Carrier M. Extended treatment of venous thromboembolism: a systematic review and network meta-analysis. *Heart*. 2019;105(7):545–52. doi:10.1136/heartjnl-2018-313617
 81. Moik F, Posch F, Zielinski C, Pabinger I, Ay C. Direct oral anticoagulants compared to low-molecular-weight heparin for the treatment of cancer-associated thrombosis: Updated systematic review and meta-analysis of

Todo lo que siempre quiso saber sobre la tromboembolia pulmonar (pero temía preguntar)

- randomized controlled trials. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020;4(4):550–61. doi:10.1002/rth2.12359
82. Sidahmed S, Abdalla A, Kheiri B, Bala A, Salih M, Bachuwa G, Kafri Z, Kuderer NM, Lyman GH. Anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: A comprehensive systematic review, pairwise and network meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020;152:103005. doi:10.1016/j.critrevonc.2020.103000
 83. Hutten BA, Prins MH, Gent M, Ginsberg J, Tijssen JG, Büller HR. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. *J Clin Oncol*. 2000;18(17):3078–83. doi:10.1200/JCO.2000.18.17.3078
 84. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, Muñoz A, Huisman MV, Connors JM, Cohen A, Bauersachs R, Brenner B, Torbicki A, Suevoiro MR, Lambert C, Gussoni G, Campanini M, Fontanella A, Vescovo G, Verso M. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(17):1599–607. doi:10.1056/NEJMoa1915103
 85. Stein PD, Matta F. Thrombolytic therapy in unstable patients with acute pulmonary embolism: saves lives but underused. *Am J Med*. 2012;125(5):465–70. doi:10.1016/j.amjmed.2011.10.015
 86. Hao Q, Dong BR, Yue J, Wu T, Liu GJ. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;12CD004437. doi:10.1002/14651858.CD004437.pub5
 87. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, Bluhmki E, Bouvaist H, Brenner B, Couturaud F, Dellas C, Empen K, Franca A, Galie N, Geibel A, Goldhaber SZ, Jimenez D, Kozak M, Kupatt C, Kucher N, Lang IM, Lankeit M, Meneveau N, Pacouret G, Palazzini M, Petris A, Pruszczyk P, Rugolotto M, Salvi A, Schellong S, Sebbane M, Sobkowicz B, Stefanovic BS, Thiele H, Torbicki A, Verschuren F, Konstantinides SV. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1402–11. doi:10.1056/NEJMoa1302097
 88. Konstantinides SV, Vicaut E, Danays T, Becattini C, Bertoletti L, Beyer-Westendorf J, Bouvaist H, Couturaud F, Dellas C, Duerschmied D, Empen K, Ferrari E, Galie N, Jiménez D, Kostrubiec M, Kozak M, Kupatt C, Lang IM, Lankeit M, Meneveau N, Palazzini M, Pruszczyk P, Rugolotto M, Salvi A, Sanchez O, Schellong S, Sobkowicz B, Meyer G. Impact of Thrombolytic Therapy on the Long-Term Outcome of Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(12):1536–44. doi:10.1016/j.jacc.2016.12.039
 89. Zhang Z, Zhai Z, Liang L, Liu F, Yang Y, Wang C. Lower dosage of recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) in the treatment of acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2014;133(3):357–63. doi:10.1016/j.thromres.2013.12.026
 90. Jimenez D, Martin-Saborido C, Muriel A, Zamora J, Morillo R, Barrios D, Klok FA, Huisman MV, Tapson V, Yusen RD. Efficacy and safety outcomes of recanalisation procedures in patients with acute symptomatic pulmonary embolism: systematic review and network meta-analysis. *Thorax*. 2018;73(5):464–71. doi:10.1136/thoraxjnl-2017-210040
 91. Riera-Mestre A, Becattini C, Giustozzi M, Agnelli G. Thrombolysis in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Thromb Res*. 2014;134(6):1265–71. doi:10.1016/j.thromres.2014.10.004
 92. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2002;347(15):1143–50. doi:10.1056/NEJMoa021274
 93. Kilic A, Shah AS, Conte JV, Yuh DD. Nationwide outcomes of surgical embolectomy for acute pulmonary embolism. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;145(2):373–7. doi:10.1016/j.jtcvs.2012.01.066
 94. Aklog L, Williams CS, Byrne JG, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolectomy: a contemporary approach. *Circulation*. 2002;105(12):1416–9. doi:10.1161/01.CIR.0000012526.21603.25
 95. Bajaj NS, Kalra R, Arora P, Ather S, Guichard JL, Lancaster WJ, Patel N, Raman F, Arora G, Al Solaiman F, Clark DT, Dell'Italia LJ, Leesar MA, Davies JE, McGiffin DC, Ahmed MI. Catheter-directed treatment for acute pulmonary embolism: Systematic review and single-arm meta-analyses. *Int J Cardiol*. 2016;225:128–39. doi:10.1016/j.ijcard.2016.09.036
 96. Kaymaz C, Akbal OY, Tanboga IH, Hakgor A, Yilmaz F, Ozturk S, Poci N, Turckday S, Ozdemir N, Konstantinides S. Ultrasound-Assisted Catheter-Directed Thrombolysis in High-Risk and Intermediate-High-Risk Pulmonary Embolism: A Meta-Analysis. *Curr Vasc Pharmacol*. 2018;16(2):179–89. doi:10.2174/157016115666170404122535
 97. Kuo WT, Gould MK, Louie JD, Rosenberg JK, Sze DY, Hofmann LV. Catheter-directed therapy for the treatment of massive pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis of modern techniques. *J Vasc Interv Radiol*. 2009;20(11):1431–40. doi:10.1016/j.jvir.2009.08.002
 98. PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque

REVISIÓN NARRATIVA DE LA LITERATURA. Barboza-Dávalos MF *et al.*

- d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation*. 2005;112(3):416–22. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.512834
99. Khatib R, Ross S, Kennedy SA, Florez ID, Ortel TL, Nieuwlaat R, Neumann I, Witt DM, Schulman S, Manja V, Beyth R, Clark NP, Wiercioch W, Schünemann HJ, Zhang Y. Home vs hospital treatment of low-risk venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv*. 2020;4(3):500–13. doi:10.1182/bloodadvances.2019001223
100. Howard LSGE, Barden S, Condliffe R, Connolly V, Davies CWH, Donaldson J, Everett B, Free C, Homer D, Hunter L, Kaler J, Nelson-Piercy C, O-Dowd E, Patel R, Preston W, Sheares K, Campbell T. British Thoracic Society Guideline for the initial outpatient management of pulmonary embolism (PE). *Thorax*. 2018;73(Suppl 2):ii1-ii29. doi:10.1136/thoraxjnl-2018-211539
101. Al-Hameed FM, Al-Dorzi HM, Al-Momen AM, Algahtani FH, Al-Zahrani HA, Al-Saleh KA, Al-Sheef MA, Owaidah TM, Alhazzani W, Neumann I, Wiercioch W, Brozek J, Schunemann H, Akl EA. The Saudi Clinical Practice Guideline for the treatment of venous thromboembolism. Outpatient versus inpatient management. *Saudi Med J*. 2015;36(8):1004–10. doi:10.15537/smj.2015.8.12024
102. Yoo HH, Nunes-Nogueira VS, Fortes Villas Boas PJ, Broderick C. Outpatient versus inpatient treatment for acute pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;3CD010019. doi:10.1002/14651858.CD010019.pub3
103. Vinson DR, Mark DG, Chettipally UK, Huang J, Rauchwerger AS, Reed ME, Lin JS, Kene MV, Wang DH, Sax DR, Pleshakov TS, McLachlan ID, Yamin CK, Elms AR, Iskin HR, Vemula R, Yealy DM, Ballard DW. Increasing Safe Outpatient Management of Emergency Department Patients With Pulmonary Embolism: A Controlled Pragmatic Trial. *Ann Intern Med*. 2018;169(12):855–65. doi:10.7326/M18-1206
104. Exter PL den, Zondag W, Klok FA, Brouwer RE, Dolsma J, Eijsvogel M, Faber LM, van Gerwen M, Grootenboers MJ, Heller-Baan R, Hovens MM, Jonkers GJPM, van Kralingen KW, Melissant CF, Peltenburg H, Post JP, van de Ree MA, Vlasveld LTT, Vreede MJ de, Huisman MV. Efficacy and Safety of Outpatient Treatment Based on the Hestia Clinical Decision Rule with or without N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Testing in Patients with Acute Pulmonary Embolism. A Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(8):998–1006. doi:10.1164/rccm.201512-2494OC
105. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, Roy P-M, Fine MJ. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(8):1041–6. doi:10.1164/rccm.200506-862OC
106. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, Uresandi F, Otero R, Monreal M, Muriel A, Yusen RD. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2010;170(15):1383–9. doi:10.1001/archinternmed.2010.199
107. Zondag W, Mos ICM, Creemers-Schild D, Hoogerbrugge ADM, Dekkers OM, Dolsma J, Eijsvogel M, Faber LM, Hofstee HMA, Hovens MMC, Jonkers GJPM, van Kralingen KW, Kruij MJHA, Vlasveld T, Vreede MJM de, Huisman MV. Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the Hestia Study. *J Thromb Haemost*. 2011;9(8):1500–7. doi:10.1111/j.1538-7836.2011.04388.x
108. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based, cohort study. *Arch Intern Med*. 1999;159(5):445–53. doi:10.1001/archinte.159.5.445
109. Khan F, Rahman A, Carrier M, Kearon C, Weitz JI, Schulman S, Couturaud F, Eichinger S, Kyrle PA, Becattini C, Agnelli G, Brighton TA, Lensing AWA, Prins MH, Sabri E, Hutton B, Pinede L, Cushman M, Palareti G, Wells GA, Prandoni P, Büller HR, Rodger MA. Long term risk of symptomatic recurrent venous thromboembolism after discontinuation of anticoagulant treatment for first unprovoked venous thromboembolism event: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2019;366:l4363. doi:10.1136/bmj.l4363
110. Baglin T, Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, Cushman M, Kyrle P, Palareti G, Poli D, Tait RC, Iorio A. Does the clinical presentation and extent of venous thrombosis predict likelihood and type of recurrence? A patient-level meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2010;8(11):2436–42. doi:10.1111/j.1538-7836.2010.04022.x
111. Fan C, Jia L, Fang F, Zhang Y, Faramand A, Chong W, Hai Y. Adjunctive Intermittent Pneumatic Compression in Hospitalized Patients Receiving Pharmacologic Prophylaxis for Venous Thromboprophylaxis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nurs Scholarsh*. 2020;52(4):397–405. doi:10.1111/jnu.12566
112. Zee AA, van Lieshout K, van der Heide M, Janssen L, Janzing HM. Low molecular weight heparin for prevention

Todo lo que siempre quiso saber sobre la tromboembolia pulmonar (pero temía preguntar)

- of venous thromboembolism in patients with lower-limb immobilization. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;8CD006681. doi:10.1002/14651858.CD006681.pub4
113. Bani-Hani MG, Al-Khaffaf H, Titi MA, Jaradat I. Interventions for preventing venous thromboembolism following abdominal aortic surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(1):CD005509. doi:10.1002/14651858.CD005509.pub2
114. Philbrick JT, Shumate R, Siadaty MS, Becker DM. Air travel and venous thromboembolism: a systematic review. *J Gen Intern Med.* 2007;22(1):107–14. doi:10.1007/s11606-006-0016-0
115. Wade WE, Spruill WJ. Cost-effectiveness of dalteparin versus unfractionated heparin as venous thromboembolism prophylaxis in malignant gynecologic surgery. *Am J Ther.* 2008;15(6):512–5. doi:10.1097/MJT.0b013e3181727aa0
116. Paciaroni M, Agnelli G, Venti M, Alberti A, Acciarresi M, Caso V. Efficacy and safety of anticoagulants in the prevention of venous thromboembolism in patients with acute cerebral hemorrhage: a meta-analysis of controlled studies. *J Thromb Haemost.* 2011;9(5):893–8. doi:10.1111/j.1538-7836.2011.04241.x
117. Turpie AGG, Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, Monreal M, Samama M-M, Chen M, Yusen RD. Venous thromboembolism risk in ischemic stroke patients receiving extended-duration enoxaparin prophylaxis: results from the EXCLAIM study. *Stroke.* 2013;44(1):249–51. doi:10.1161/STROKEAHA.112.659797
118. Cui J, Wu B, Liu C, Li Z. A systematic review and adjusted indirect comparison of oral anticoagulants. *Orthopedics.* 2014;37(11):763–71. doi:10.3928/01477447-20141023-07
119. Yoshida RdA, Yoshida WB, Maffei FHdA, El Dib R, Nunes R, Rollo HA. Systematic review of randomized controlled trials of new anticoagulants for venous thromboembolism prophylaxis in major orthopedic surgeries, compared with enoxaparin. *Ann Vasc Surg.* 2013;27(3):355–69. doi:10.1016/j.avsg.2012.06.010
120. Bain E, Wilson A, Tooher R, Gates S, Davis L-J, Middleton P. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(2):CD001689. doi:10.1002/14651858.CD001689.pub3
121. Bartlett MA, Mauck KF, Daniels PR. Prevention of venous thromboembolism in patients undergoing bariatric surgery. *Vasc Health Risk Manag.* 2015;11461–77. doi:10.2147/VHRM.S73799
122. Ho KM, Bham E, Pavey W. Incidence of Venous Thromboembolism and Benefits and Risks of Thromboprophylaxis After Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(10):e002652. doi:10.1161/JAHA.115.002652

REPORTE DE CASO Y REVISIÓN

Evento vascular cerebral hemorrágico como complicación en paciente con leucemia mieloide crónica

Hemorrhagic stroke as a complication in chronic myeloid leukemia patient

Andrea Almada-Medina,¹ Nancy Esmeralda Alvarado-Sánchez,¹ Miguel Ángel Caballero-Campos,¹ Esmeralda Lugo-Macías¹

Editora: María Fernanda Barboza-Dávalos¹

Revisora: Viviana Cordero-Ordaz²

Recibido en enero 16, 2020; revisado, septiembre 18, 2020; aceptado, marzo 1, 2021; publicado, enero 1, 2022.

Cómo citar este artículo: Almada-Medina A, Alvarado-Sánchez NE, Caballero-Campos MA, Lugo-Macías E. Evento vascular cerebral hemorrágico como complicación en paciente con leucemia mieloide crónica. Ósmosis Revista Médica Estudiantil. 2022; (1): 55-64.

La propiedad intelectual de este artículo le pertenece a los autores. "Ósmosis Revista Médica Estudiantil" es un proyecto de libre acceso y se rige completamente bajo el criterio legal de *Creative Commons* en su licencia Atribución-No Comercial-Sin Derivadas 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

Keywords

Cerebrovascular Disease
Intracranial Hemorrhage
Stroke
Chronic Myeloid Leukemia
Case Study

Correspondencia:

Nancy Esmeralda Alvarado-Sánchez
alvaradosanchez.nancyesmeralda@gmail.com

¹Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Jalisco, México

²Hospital General del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado "Tláhuac", Servicio de Hematología Pediátrica, Unidad de Trasplante de Médula Ósea, Ciudad de México, México

Abstract

A 28-year-old female patient with a previous diagnosis of chronic myeloid leukemia (CML) is presented with a 11 days progression of a condition characterized by mucocutaneous bleeding, headache, retro-orbital pain, hyperthermia, and generalized violaceous petechiae, along with nausea and vomiting. Once hospitalized and after receiving a tyrosine kinase inhibitor (TKI) as a treatment for accelerated phase CML, identified from hematic biometry and a histopathological study of bone marrow, she presented with neurological impairment, dysarthria, projectile vomiting, diminished gross motor function and symmetrical diminished muscular strength in extremities. Cranial computerized tomography (CT) revealed an intracerebral hemorrhage on the left basal ganglia.

This case implies the recognition of a hemorrhagic stroke as a complication of the leukostasis caused by CML in association with the use of TKI. The review of the attached literature seeks to demonstrate the relationship between the pathophysiology of both disorders, the hematological one and stroke; which, even if they are unusual in combination, can condition an unfavorable prognosis and determine the patient's final state.

Resumen

Se presenta paciente femenino de 28 años con previo diagnóstico de leucemia mieloide crónica (LMC) y un padecimiento actual de 11 días de evolución caracterizado por sangrado mucocutáneo, cefalea, dolor retroocular, hipertermia y petequias violáceas generalizadas, más náusea y vómito. Una vez hospitalizada y después de haber recibido un inhibidor de la tirosina cinasa (TKI) como tratamiento para LMC en fase acelerada identificada a partir de biometría hemática y estudio histopatológico de médula ósea, presentó deterioro del estado neurológico, disartria, vómito en proyectil, dificultad en funciones motoras gruesas y fuerza muscular disminuida de forma simétrica en extremidades. La tomografía computarizada (TC) craneal evidenció hemorragia intraparenquimatosa a nivel de ganglios basales izquierdos.

Este caso supone el reconocimiento de un evento vascular cerebral (EVC) hemorrágico como complicación del estado de leucostasis propiciado por la LMC aunado al uso de TKI. La revisión de la bibliografía adjunta busca demostrar la relación entre la fisiopatología de ambos trastornos, hematológico y vascular cerebral; los cuales, aún de ser inusuales en combinación, pueden condicionar un pronóstico poco favorable y determinar el estado final de la paciente.

Palabras clave: Enfermedad Vascular Cerebral (EVC), Hemorragia Intracraneal, Infarto Cerebral, Leucemia Mieloide Crónica (LMC), Estudio de Caso.

Introducción

Se presenta a paciente femenino de 28 años con leucemia mieloide crónica (LMC) previamente diagnosticada, ahora en fase acelerada con anemia severa progresiva, trombocitopenia e hiperleucocitosis; lo que condicionó además un estado de leucostasis. El tratamiento para la LMC incluyó imatinib, un inhibidor de la tirosina cinasa (TKI; por sus siglas en inglés, *Tyrosine Kinase Inhibitors*), pero la respuesta fue desfavorable. En congruencia con los signos neurológicos con los que cursó, la tomografía computarizada (TC) craneal evidenció una hemorragia intraparenquimatosa correspondiente a un evento vascular cerebral (EVC).

Este caso refuerza la evidencia previa acerca de los EVC hemorrágicos asociados a vasculopatía; en este caso, secundaria al tratamiento con TKI (1). Dicho fármaco es el elemento más relevante dentro del vínculo de la LMC y el EVC hemorrágico, puesto que los TKI tienen el potencial de causar hemorragias intraparenquimatosas a consecuencia de sus diversas interacciones, dentro de las que se incluye su interferencia en la homeostasis plaquetaria. Estos efectos adversos son reversibles con ajuste de dosis y/o interrupción temporal del tratamiento (2,3).

Reporte de caso

Paciente femenino de 28 años, originaria y residente de Guadalajara, Jalisco. Ingresa al servicio de urgencias del Hospital Civil Juan I. Menchaca por sangrado transvaginal, gingivorragia, cefalea intensa, dolor retroocular, hipertermia y petequias violáceas generalizadas y difusas en extremidades inferiores, superiores y tórax anterior de 11 días de evolución.

En este servicio presenta náusea y vómito en cinco ocasiones. Se sospecha de una infección por dengue por el cuadro hemorrágico y febril que presentaba. Es valorada por el servicio de epidemiología, se solicitan serologías para dengue, con resultados negativos; se mantiene en observación y es valorada por el servicio de hematología.

Además de la identificación de una anemia severa en el frotis de sangre periférica realizado, también se reportaron blastos, hallazgo correspondiente con una agudización de una LMC diagnosticada en el 2016 y que le ameritó múltiples hospitalizaciones en años pasados. Sin relevancia en antecedentes personales no patológicos y gineco-obstétricos.

A la exploración física, se valoró tensión arterial de 108/74 mmHg, frecuencia respiratoria de 18 por

Evento vascular cerebral hemorrágico como complicación en paciente con leucemia mieloide crónica

minuto, frecuencia cardiaca de 84 latidos por minuto, temperatura de 37.2°C. La paciente se encontraba orientada en las tres esferas, somnolienta, con palidez generalizada en piel y facies de dolor. Presencia de petequias difusas en paladar blando.

Tórax simétrico con presencia de lesiones petequiales violáceas diseminadas no palpables, de aproximadamente 2 mm de diámetro de predominio anterior. Extremidades superiores con presencia de petequias de distribución uniforme con las mismas descripciones ya mencionadas; sensibilidad presente y fuerza muscular simétrica 3 de 5 en escala de Daniels. Extremidades inferiores con petequias de predominio distal anterior, sensibilidad presente y fuerza muscular simétrica 2 de 5 en escala de Daniels. Reflejos osteotendinosos normales. Marcha no valorable. Glasgow de 14 (O3, V5, M6) con tendencia a la somnolencia. Pares craneales con funcionalidad respetada. Signo de Babinski presente.

Dentro de los estudios paraclínicos (ver tabla 1), se revelaron datos característicos de anemia macrocítica, con un conteo eritrocitario, hemoglobina y hematocrito por debajo de los niveles de referencia.

El reporte histopatológico de médula ósea reveló hiper celularidad (con presencia de mieloblastos), megacariocitos con cambios displásicos, serie eritrocítica moderadamente disminuida, serie granulocítica marcadamente aumentada en diferentes estadios de maduración con predominio de neutrófilos, mielocitos, metamielocitos y bandas. La serie linfocítica no fue valorable, y no se observaron células plasmáticas. La impresión diagnóstica fue de LMC en fase acelerada.

Fue tratada en el servicio de hematología con imatinib para la LMC, sin embargo, fracasó. Pues la progresión de la agudización continuó con anemia severa progresiva, trombocitopenia e hiperleucocitosis, misma que avanzó a su fase sintomática, la leucostasis.

En su segundo día de hospitalización presentó deterioro del estado neurológico, disartria y dificultad en funciones motoras gruesas, así como vómito en proyectil en tres ocasiones. En el tercer

día, en el servicio de medicina interna se le realizó una TC craneal por sospecha clínica de EVC secundaria a leucostasis.

La TC mostró una hemorragia intraparenquimatosa en la región de los ganglios de la base izquierdos con desviación de la línea media hacia la derecha. Se observó una zona hiperdensa que, por su efecto de masa, provocó compresión parcial de los ventrículos laterales (ver ejemplo en la figura 1). El pronóstico fue desfavorable.

Lamentablemente este caso clínico presenta limitaciones ya que no se pudo continuar con el seguimiento de la paciente, ni se tiene más información sobre el abordaje terapéutico y las decisiones clínicas tomadas posteriormente.

Prueba de laboratorio	Resultado
Eritrocitos	2.3 millones/ μ L
Hemoglobina	8.30 g/dL
Hematocrito	24.45%
Plaquetas	36.5 mil/ μ L
Leucocitos	398.40 mil/ μ L
VCM	107.7 fL
ADE	16.6%
Glucosa	105 mg/dL
Urea	21.4 mg/dL
Creatinina	0.72 mg/dL
Fósforo	1.9 mg/dL
Magnesio	1.9 mmol/L
Calcio	8.8 mg/dL
Cloro	102 mmol/L
Potasio	3.2 mmol/L
Sodio	136 mmol/L
TP	15.9 seg.
TTPa	28.3 seg.
Fibrinógeno	452 mg/dL

Tabla 1. Estudios de laboratorio de la paciente.

VCM: volumen corpuscular medio. ADE: ancho de distribución eritrocitaria. TP: tiempo de protrombina. TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activada.

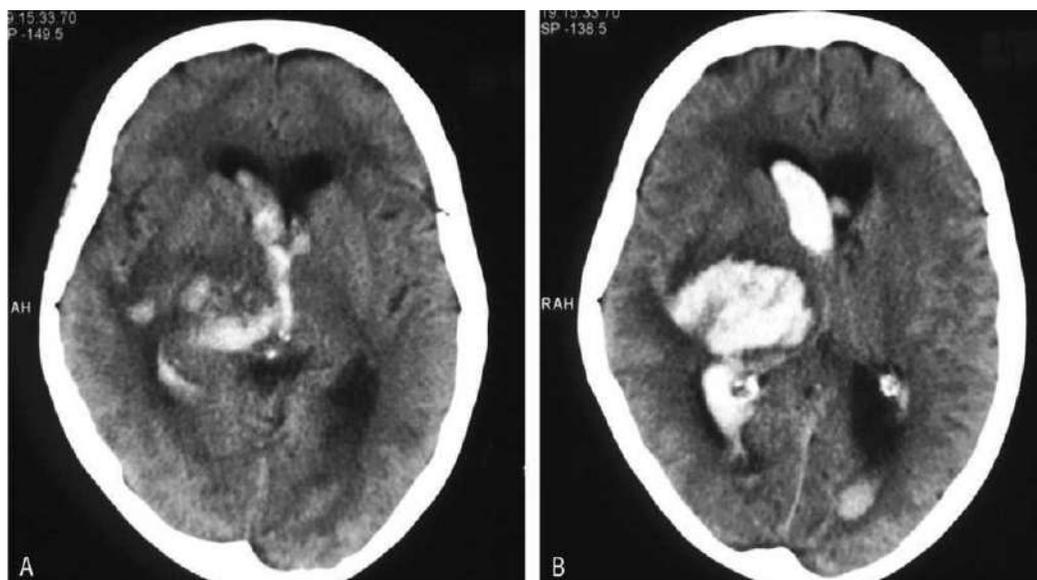


Figura 1. Hemorragia intraparenquimatosa en la región de la base de los ganglios que desplaza la línea media. Tomado de Escudero *et al.* (4)

Discusión

Epidemiología

A nivel global, la LMC representa aproximadamente el 15-20% de las leucemias en adultos, con una incidencia anual de 1 a 2 casos por cada 100,000 habitantes y un ligero predominio masculino (1).

Por otro lado, respecto a la incidencia global de los EVC hemorrágicos (intracerebral y subaracnoideo), esta es del 32%, la cual aumenta en países con bajos ingresos. Además, el riesgo de sufrir un EVC a lo largo de la vida, tanto en hombres como en mujeres a partir de los 25 años es del 25% y se perfila como la segunda causa más común de mortalidad y de discapacidad (5).

En México, la tasa de mortalidad anual por EVC fue de 28.96 casos por cada 100,000 habitantes en el año 2017, representando el 5.15% de las defunciones totales (6). Por lo tanto, debe considerarse como un problema actual de salud pública, ya que ocupa el segundo lugar dentro de las principales causas de defunción con una tendencia creciente y sostenida (7).

Etiopatogenia

El EVC es una lesión neurológica aguda que ocurre como resultado de isquemia o hemorragia. Esta última, puede desarrollarse como una

hemorragia intracerebral o como una que tenga lugar en el espacio subaracnoideo (5).

Las etiologías más comunes para una hemorragia intracerebral -la que generalmente deriva de arteriolas y arterias pequeñas- incluyen vasculopatía hipertensiva, trauma, diátesis hemorrágicas, angiopatía amiloide, uso ilícito de drogas (anfetaminas y cocaína) y malformaciones vasculares, siendo causas menos frecuentes el sangrado en tumores, ruptura aneurismática y vasculitis (6). Los eventos adversos vasculares, los cuales van desde cambios periféricos hasta vasculopatías cerebrales, son un problema emergente en pacientes con LMC que reciben como tratamiento TKI (1). Pacientes con LMC en fase acelerada han presentado hemorragias intraparenquimatosas asociadas a algunos TKI, siendo el más común el dasatinib con un total de 12-40% de sangrados como eventos adversos reportados, seguido por el imatinib con 2-21% y el nilotinib con un 1-3%; sin embargo, la incidencia de este tipo de eventos sigue siendo un debate (2).

La LMC es un trastorno mieloproliferativo asociado con el cromosoma Filadelfia t(9;22)(q34;q11) que produce el gen de fusión BCR-ABL1 (por sus siglas en inglés, *Breakpoint Cluster Region-Abelson Murine Leukemia*). Dicho producto génico único comprende una tirosina cinasa constitutivamente activa que produce una señal

Evento vascular cerebral hemorrágico como complicación en paciente con leucemia mieloide crónica

proliferativa continua y mecanismos antiapoptóticos de la línea mieloide que resulta en las manifestaciones clínicas de LMC (2).

La LMC puede encontrarse en tres fases: crónica, acelerada y blástica. Alrededor del 90% de las personas son diagnosticadas en la fase crónica, pero en el curso natural de la enfermedad la LMC avanza, con o sin tratamiento activo, a fase acelerada (10-15% son diagnosticados en esa fase). Esta agudización se caracteriza por un incremento de blastos del 10-19% en la sangre periférica, $\geq 20\%$ basófilos en sangre periférica, plaquetas $< 100,000$ o $> 1,000,000/\text{microL}$, esplenomegalia progresiva y/o aumento del recuento de glóbulos blancos, con riesgo de sufrir hiperleucocitosis (2,8).

La hiperleucocitosis, definida como un recuento de leucocitos $> 100,000/\text{microL}$, es una anomalía en las pruebas de laboratorio que en su fase sintomática -leucostasis- se observa predominantemente en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA), y en menor medida en la LMC con crisis blástica (blastos $\geq 20\%$ en sangre periférica o médula ósea) (9). Esta acumulación de células blásticas leucémicas, menos deformables que los leucocitos maduros, dentro de la luz vascular capilar forman tapones que impiden el flujo sanguíneo e incrementa la viscosidad sanguínea en la microcirculación (8).

Se sugiere que la hipoxemia local y las interacciones adhesivas entre los blastos leucémicos y el endotelio vascular ocasiona la producción de varias citocinas y moléculas de adhesión que resulta en un daño endotelial y hemorragias posteriores que se potencializan con los efectos adversos del tratamiento con TKI; ya que se cree que estos fármacos debilitan a las células endoteliales. Sin embargo, el mecanismo fisiopatológico sigue bajo investigación (8). Este daño en la microcirculación junto con la diátesis hemorrágica finalmente resulta en manifestaciones neurológicas y pulmonares que pueden conducir a una hemorragia intracraneal y fracaso respiratorio, respectivamente (9,10).

Existe evidencia de que algunos TKI utilizados para tratar la LMC inducen disfunción plaquetaria, la que hace propenso al paciente a padecer

sangrados incluso en ausencia de trombocitopenia. Aunque los TKI bloquean primordialmente el inicio de la ruta BCR-ABL, se entiende que sus efectos en otras vías de señalización pueden contribuir a sus variados efectos clínicos y secundarios (11). Por ejemplo, el dasatinib es un TKI del que se han reportado casos de hemorragias intracerebrales. Esto debido a su efecto inhibitorio en cinasas clave en la homeostasis plaquetaria, como en las *Src Family Kinases* (SFK). Cuya familia de genes codifica a las proteínas Lyn y Fyn, que desempeñan papeles críticos en la activación plaquetaria temprana por la glucoproteína VI (9). También se ha reportado al imatinib como productor de anomalías en las pruebas de agregación plaquetaria en estimulación con ácido acetilsalicílico, aunque por sí solo no se le ha asociado con eventos hemorrágicos (12). Cabe destacar que esta toxicidad hematológica suele ser reversible con ajuste de dosis y/o interrupción temporal del tratamiento (13).

Manifestaciones clínicas

En pacientes con LMC en fase acelerada, además de poder presentar la clínica asociada a la enfermedad, como fatiga (34%), malestar (3%), pérdida de peso (20%), sudoración excesiva (15%), plenitud abdominal (15%) y episodios de sangrado debido a disfunción plaquetaria (21%), es característica una esplenomegalia progresiva (2). En esta etapa agudizada de la enfermedad, se atribuye que el 80% de los cuadros febriles que acompañan a la leucostasis pueden deberse a este estado inflamatorio asociado a hiperleucocitosis o a una infección concurrente (9).

Los principales síntomas clínicos y causas de muerte prematura relacionados con la leucostasis son los referentes a la afectación del sistema nervioso central (aprox. 40%) y de pulmones (aprox. 30%) (9). Los signos y síntomas neurológicos generalmente incluyen cambios visuales, dolor de cabeza, mareo, tinnitus, inestabilidad de la marcha, confusión, somnolencia y, ocasionalmente, coma (9).

Y en un sentido más específico, dependiendo de la topografía y el tamaño del hematoma intracerebral serán los signos y síntomas que el paciente presente; de manera inversa, los datos

REPORTE DE CASO Y REVISIÓN. Almada-Medina A *et al.*

obtenidos a partir de la historia clínica pueden permitir sospechar de la zona afectada previo a la TC diagnóstica (ver tabla 2) (9).

Estos signos y síntomas usualmente aparecen de forma progresiva en minutos o pocas horas, a diferencia de las hemorragias subaracnoideas, en las cuales aparecen en su totalidad desde el inicio. Cefalea, vómitos y disminución del nivel de conciencia se desarrollan si la hemorragia se vuelve lo suficientemente grande, siendo más común en las hemorragias cerebelosas y lobulares (15).

Dicho esto, además de la concordancia que hay entre la clínica de sangrado mucocutáneo, palidez e hipertermia que la paciente cursó con la disfunción plaquetaria, anemia e hiperleucocitosis (componentes de la fase acelerada de la LMC), la somnolencia, cefalea intensa, vómitos en proyectil y paresia en extremidades que en ella se describió coincide a su vez con las manifestaciones de un EVC hemorrágico con afectación de los ganglios basales izquierdos.

Diagnóstico

En el caso de la sospecha clínica de un EVC, el diagnóstico rápido es esencial para contrarrestar a la alta frecuencia de empeoramiento que puede ocurrir durante las primeras horas de evolución y al impacto en el pronóstico funcional que un abordaje tardío puede acarrear (16).

En primer lugar, se debe realizar la historia clínica con especial interés en la hora de inicio de los síntomas y en la información acerca de los antecedentes para la sospecha de un posible diagnóstico etiológico. En caso de un EVC hemorrágico, además de la disminución del nivel de conciencia, aquella sintomatología que incluya cefalea y/o vómitos (presentes aproximadamente en el 50% de los pacientes) permite una mayor sospecha de una hemorragia cerebral que de un ictus isquémico (presentes solo en el 17%) (15,16).

En la exploración física los signos vitales están alterados; es común encontrar presión arterial

Topografía de la hemorragia	Signos y síntomas
Putamen (40-50%)	Defecto motor contralateral ligero o severo, hemianestesia, hemianopsia homónima, desviación conjugada de la mirada y depresión de la vigilia.
Lobar (20-50%)	<ul style="list-style-type: none">• Frontal: hemiparesia de predominio facio-braquial, reflejos arcaicos de presión palmar, afasia motora (si se afecta hemisferio dominante).• Parietal: parálisis contralateral, agrafia, acalculia, agnosia digital, apraxia.• Temporal: hemianopsia homónima superior, trastornos de la memoria, afasia sensitiva (si se afecta hemisferio dominante).• Occipital: hemianopsia homónima contralateral, alexia (si se afecta hemisferio dominante).
Tálamo (5-20%)	Predomina la hemianestesia con disestesias sobre la hemiparesia, alteraciones de la mirada vertical con desviación de los ojos hacia abajo y adentro (si se extiende al tallo cerebral alto o región diencefálica), pupilas pequeñas y sin responder a la luz.
Cerebelo: núcleo dentado, hemisferio y cuarto ventrículo hasta tegmentum pontino (10%)	Aparición brusca de vómitos, vértigos, cefaleas, ataxia de la marcha con imposibilidad de esta y nistagmos. Puede presentar parálisis de los nervios craneales VI y VII por compresión de la protuberancia. Si se abren al cuarto ventrículo se asocian a hidrocefalia aguda y alteraciones graves de la conciencia.
Puente (5-10%)	Trastornos focales de pares craneales, alteraciones de los movimientos oculares, pupilas hiperreactivas, movimientos oculares horizontales ausentes, parálisis facial, sordera y disartria (si el paciente está consciente) hasta coma, paro respiratorio y muerte súbita. Mortalidad del 80% en las primeras 48 horas.

Tabla 2. Signos neurológicos de acuerdo con la zona anatómica afectada en un EVC hemorrágico. Información de Santos *et al.* (14)
EVC: Evento vascular cerebral

elevada (90% de los casos) para abastecer la perfusión cerebral y una frecuencia respiratoria disminuida por hipoventilación (16). El examen neurológico confirma los hallazgos de la historia clínica y proporciona información cuantificable para una evaluación adicional. Se recomienda utilizar la Escala NIHSS (por sus siglas en inglés, *National Institute of Health Stroke Scale*) para valorar si el EVC es leve, moderado o severo (17).

Para el diagnóstico definitivo de hemorragia intracerebral y diferenciarla de una subaracnoidea o de un ictus isquémico, se debe realizar un estudio urgente de neuroimagen a través de una TC o resonancia magnética (RM) (15,16,18). La TC sin contraste (sensibilidad 92.9% y especificidad 100%) es el estudio más ampliamente utilizado para evaluar la presencia aguda (primeras 6 horas) de una hemorragia intracerebral; esta permite definir el tamaño, la ubicación de la hemorragia, la extensión al sistema ventricular, presencia de edema circundante y/o herniaciones. La sangre hiperaguda aparece hiperdensa a menos que el paciente tenga una anemia grave, en cuyo caso podría parecer isodensa (15,16,18).

Aunque la RM tiene una sensibilidad y especificidad del 100% y permita la detección de hemorragias antiguas además de las recientes, la TC tiene mayor disponibilidad, menor coste y tiempo de realización, por lo que su uso es más extendido que el de la RM (15,16,18).

Además de las imágenes cerebrales urgentes, son obligatorias en todos los pacientes con deterioro neurológico repentino o EVC estudios de laboratorio que permitan encontrar una etiología posible. Estos estudios incluyen saturación de oxígeno, electrocardiograma, biometría hemática, medición de troponinas, tiempo de protrombina e INR y tiempo de tromboplastina parcial activado.

Así mismo, se pueden realizar los siguientes estudios en pacientes seleccionados: química sanguínea, pruebas de función hepática, cribado toxicológico, gasometría arterial, radiografía simple de tórax (si se sospecha de enfermedad pulmonar), punción lumbar (si se sospecha de hemorragia subaracnoidea con TC negativa), y análisis de orina o hemocultivos si el paciente presenta fiebre (17).

Tratamiento

La leucostasis constituye una emergencia médica debido a su alta mortalidad en la primera semana de presentación (20-40% de los pacientes mueren cuando hay compromiso neurológico, y 90% cuando desarrollan también una insuficiencia respiratoria), por lo que se debe estabilizar al paciente y reducir el recuento de glóbulos blancos. Para lo cual se realiza una citorreducción rápida con quimioterapia de inducción (9).

La citorreducción a partir del uso de quimioterapia (hidroxiurea) o leucaféresis ha demostrado mejorar la supervivencia al disminuir los leucocitos circulantes y a las células leucémicas en médula ósea (9). A la par de este procedimiento, se sugiere mantener una adecuada hidratación intravenosa (IV) para prevenir un síndrome de lisis tumoral (9).

La transfusión de glóbulos rojos debe aplazarse en pacientes con leucostasis para no incrementar el estado de hiperviscosidad. Aunque de ser necesaria, debe administrarse una sola unidad lentamente durante unas pocas horas o durante el procedimiento de leucaféresis (9). Los pacientes deben recibir transfusiones de plaquetas profilácticas para mantener un recuento $>20,000$ - $30,000/\mu\text{L}$ durante el periodo que tome reducir los glóbulos blancos y estabilizar la situación clínica (9). Debido al riesgo de hemorragia intracraneal por reperfusión en los lechos capilares hipoxémicos o isquémicos que propicia el restablecimiento de la homeostasis de los leucocitos, la transfusión de plaquetas y corrección de coagulopatías deben continuar durante varios días (9).

En el caso de diagnosticarse EVC hemorrágico, el tratamiento médico se puede dividir en tres grandes pasos: medidas generales, control de la presión arterial y manejo de la presión intracraneal (16,19). En las medidas generales se tiene que monitorear el nivel de conciencia y el déficit neurológico durante las primeras 72 horas, y verificar la PaO₂; si esta disminuye se debe administrar oxígeno vía nasal o dar ventilación asistida (17,19). Se deben suspender medicamentos anticoagulantes y antiplaquetarios, ya que aumentan el riesgo de mortalidad.

REPORTE DE CASO Y REVISIÓN. Almada-Medina A *et al.*

Es importante la analgesia IV para controlar el dolor, inducir sedación con benzodiazepinas si el paciente tiene ventilación mecánica y administrar insulina rápida en caso de hiperglucemia (>160 mg/dL) o suero glucosado si la glucosa es <70 mg/dL (16,17,19). Dentro del mantenimiento de la homeostasis hay que tratar la fiebre con antipiréticos (paracetamol o metamizol), sobre todo en pacientes con hemorragias lobares, intraventriculares o en los ganglios basales (19).

Para el control de la tensión arterial, si se encuentra entre 150 a 220 mmHg se debe disminuir y mantener a 140 mmHg; si esta es > 220 mmHg el rango óptimo de control es de 140 a 160 mmHg. Los fármacos de elección son labetalol 20 mg en 1-2 minutos y repetir cada diez minutos hasta que la presión esté controlada o hasta un máximo de 300 mg cada 6-8 horas, enalapril en bolo de 1 mg (se puede repetir de 1-5 mg cada 6 horas si las cifras se mantienen elevadas) o nitroprusiato sódico 2 mg/kg/min (16,17,19).

Finalmente, para el manejo de la presión intracraneal se inicia con medidas generales al inclinar al paciente a 30° para mejorar el retorno venoso, a menos que el paciente tenga hipotensión, ya que esta acción podría disminuir la presión de perfusión cerebral, la cual se debe mantener >60 mmHg (16,17,19). Lo siguiente es la hiperventilación mediante ventilación asistida alcanzando un PaCO₂ de 35 mmHg, lo cual hará que la presión intracraneal disminuye de manera rápida por una vasoconstricción refleja. No obstante, el efecto es limitado en tiempo y debe aplicarse juiciosamente ya que, en algunos pacientes, puede resultar contraproducente (19).

Si se opta por una terapia osmótica, lo indicado es un bolo de manitol IV 0.5-1 gr/kg y posteriormente 0.25-0.5 gr/kg cada 4-12 horas; siempre manteniendo un monitoreo de la osmolalidad sérica hasta llegar a 300-310 mOsm/kg. Otra opción es una solución salina hipertónica al 3% a infusión continua hasta llegar a un sodio sérico de 145-155 mEq/L. También se puede considerar una punción lumbar evacuadora, en especial cuando hay compresión de los ventrículos (19).

Las medidas mencionadas anteriormente pueden fallar, pero algunas terapias de rescate de las que se hace uso son el coma farmacológico con barbitúricos (aunque con riesgo de hipotensión arterial e infecciones) o la administración de un bolo de propofol IV 1-3 mg/kg seguido de una dosis de 5-50 mcg/kg/min, con riesgo también de hipotensión. Por otro lado, cuando hay signos radiológicos de herniación, la cirugía puede considerarse como terapia de rescate. Sin embargo, los daños pueden ser más grandes que los beneficios (17,19).

Conclusión

Como se ha mostrado, los EVC hemorrágicos pueden ser producto de muchas causas y una de ellas, aunque rara vez, es la leucostasis que se produce como una complicación de una LMC en fase acelerada. Aunado a esto, el tratamiento con TKI puede aumentar el riesgo de patologías vasculares como parte de sus efectos adversos.

Cabe destacar que, si bien la afectación plaquetaria, el daño endotelial inducido por la leucostasis y los TKI pueden desencadenar una hemorragia intracraneal, el riesgo de que un EVC ocurra persiste de manera considerable durante al menos una semana después de la reducción del recuento de leucocitos debido a la lesión por reperfusión que se propicia (9).

Aunque la leucostasis es más común de presentarse en el contexto de una LMA y los pocos EVC asociados a esta clase de patologías suelen ser isquémicos, este reporte de caso hace recordar que un evento hemorrágico no debe omitirse como diagnóstico diferencial para aquellos cuadros clínicos sugestivos de lesión neurológica con antecedentes de importancia, como lo es una fase acelerada de LMC y uso de un TKI. Solo así, a partir de una sospecha clínica temprana de un EVC y de un pertinente abordaje terapéutico (esto sin omitir pruebas que descarten o confirmen los otros diagnósticos diferenciales), es que se podrán evitar posibles complicaciones y/o daños permanentes.

Consideraciones éticas

Este caso clínico e investigación se ajusta a los principios de la Declaración de Helsinki, no se

afecta la ética ya que no se exponen datos personales ni imágenes sensibles y los datos recopilados fueron de manera anónima. De acuerdo con la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, este protocolo es riesgo nivel I (sin riesgo) por lo que fue necesario hacer un consentimiento informado verbal con el familiar del paciente.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no presentar ningún conflicto de interés.

Referencias

1. Valent P, Hadzjusufovic E, Hoermann G, Füredera W, Schemthaler G, Sperr WR, et al. Risk factors and mechanisms contributing to TKI-induced vascular events in patients with CML. *Leuk Res* [Internet]. 2017 May 12 [consultado 2020 Ago 04]. 59:47-54. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2017.05.008>
2. Van RA. Clinical manifestations and diagnosis of chronic myeloid leukemia. UTD [Internet]. 2020 May [consultado 2020 Jul 18]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-chronic-myeloid-leukemia?search=leucemia%20mieloide%20cr%C3%B3nica%20acelerada&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H2
3. Toloza LB, Martínez H, Patiño OB. Hematoma intraparenquimatoso del sistema nervioso central asociado con dasatinib en el tratamiento de leucemia mieloide crónica fase acelerada. Presentación de dos casos y revisión de la literatura. *Rev Colomb Cancerol* [Internet]. 2017 Dic [consultado 2020 Jul 18]. 22(4):151-56. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rccan.2017.10.002>
4. Escudero A, Márquez L, Taboada, F. Actualización en hemorragia cerebral espontánea. *Med Intensiva* [Internet]. 2008 Ago [consultado 2020 Jul 27]. 32(6):282-295. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0210-56912008000600004&lng=es
5. Caplan LR. Etiology, classification, and epidemiology of stroke. UTD [Internet]. 2020 Abr [consultado 2020 Jul 18]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/etiology-classification-and-epidemiology-of-stroke?search=Etiology,%20classification,%20and%20epidemiology%20of%20stroke.&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
6. Institute for Health Metrics and Evaluation. GBD. [Consultado 2020 Jul 23]. Disponible en: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>
7. Casares K. La enfermedad vascular cerebral en México: un problema de salud en incremento. *An Radiol Méx* [Internet]. 2015 Jul [consultado 2020 Jul 18]. 14(3):243-44. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/anaradmex/arm-2015/arm153a.pdf>
8. Negrin RS, Schiffer CA. Treatment of chronic myeloid leukemia in accelerated phase. UTD [Internet]. 2020 Abr [consultado 2020 Jul 18]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-chronic-myeloid-leukemia-in-accelerated-phase?search=leucemia%20mieloide%20cr%C3%B3nica%20acelerada&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H2
9. Schiffer CA. Hyperleukocytosis and leukostasis in hematologic malignancies. UTD [Internet]. 2019 Nov [consultado 2020 Jul 19]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/hyperleukocytosis-and-leukostasis-in-hematologic-malignancies?search=hiperleucocytosis&source=search_result&selectedTitle=1~30&usage_type=default&display_rank=1#H1
10. Shiber JR, Fines RE. Cerebral Hemorrhage Due to Hyperleukocytosis. *J Em Med* [Internet]. 2008 Nov [consultado 2020 Jul 19]. 40(6):674-77. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2008.11.018>
11. Negrin RS, Schiffer CA. Clinical use of tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukemia. UTD [Internet]. 2019 Jul [consultado 2020 Jul 19]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/clinical-use-of-tyrosine-kinase-inhibitors-for-chronic-myeloid-leukemia?search=leucemia%20mieloide%20cr%C3%B3nica%20acelerada&topicRef=4514&source=see_link#H1
12. Quintás A, Han X, Kantarjian H, Cortes J. Tyrosine kinase inhibitor-induced platelet dysfunction in patients with chronic myeloid leukemia. *Blood* [Internet]. 2009 Jul [consultado 2020 Jul 19]. 114(2): 261-63. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2008-09-180604>
13. Schiffer CA. Dasatinib: Drug information. UTD [Internet]. 2020 Jul [consultado 2020 Jul 19]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/dasatinib-drug-information?search=crisis%20bl%C3%A1stica&topicRef=4509&source=see_link#F3020521

REPORTE DE CASO Y REVISIÓN. Almada-Medina A *et al.*

14. Santos AM, Vega H, Cabrera N, Fernández M. Artículo de revisión. Hemorragia cerebral. Invest Medicoquir [Internet]. 2016 Jul-Dic [consultado 2020 Jul 19]. 8(2):241-62. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/invmed/cmq-2016/cmq162h.pdf>
15. Rordorf G, McDonald C. Spontaneous intracerebral hemorrhage: Pathogenesis, clinical features, and diagnosis. UTD [Internet]. 2020 May [consultado 2020 Jul 19]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/spontaneous-intracerebral-hemorrhage-pathogenesis-clinical-features-and-diagnosis?search=evento%20vascular%20cerebral&topicRef=1089&source=see_link#H3
16. Rodríguez M, Castellanos M, Freijo MM, López JC, Martí J, Nombela F, et al. Guías de actuación clínica en la hemorragia intracerebral. Elsevier [Internet]. 2011 May [consultado 2020 Jul 20]. 28(4):236-49. Disponible en: doi: 10.1016/j.nrl.2011.03.010
17. Oliveira J, Mullen MT. Initial assessment and management of acute stroke. UTD [Internet]. 2020 Mar [consultado 2020 Jul 20]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/initial-assessment-and-management-of-acute-stroke?search=hemorragia%20intracaneal&topicRef=1133&source=see_link
18. Perry JJ, Stiell IG, Sivilotti ML, Bullard MJ, Emond M, Symingotn C, et al. Sensitivity of computed tomography performed within six hours of onset of headache for diagnosis of subarachnoid haemorrhage: prospective cohort study. BMJ [Internet]. 2011 Jul [consultado 2020 Jul 20]. 343:d4277. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/bmj/343/bmj.d4277.full.pdf>
19. Rordorf G, McDonald C. Spontaneous intracerebral hemorrhage: Treatment and prognosis. UTD [Internet]. 2020 Abr [consultado 2020 Jul 20]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/spontaneous-intracerebral-hemorrhage-treatment-and-prognosis?search=hemorragia%20intracaneal&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H13