

MANUAL CTO DE MEDICINA MIR

Estimada/o alumna/o:

Como viene siendo habitual en todas las convocatorias del examen MIR, el Manual CTO Medicina es el texto de referencia y el que más y mejor respuesta da a todas las preguntas del examen. Este año, en la convocatoria 2009-10, el Manual CTO, 7ª Edición contestó a más del 93% de todas las preguntas del examen MIR, por lo que creemos sigue siendo la referencia fundamental para la preparación del examen. No obstante, todos los profesionales que nos dedicamos a vuestra preparación en CTO Medicina, queremos que tengáis la mejor y mayor formación, por lo que este año hemos querido entregaros de nuevo la Adenda al Manual CTO, 7ª Edición, preparada por los profesores, en la que encontraréis temas que han sido recientemente actualizados o material complementario al ya existente en el Manual, en aquellas asignaturas que así lo requieren.

Creemos que este material es un buen complemento para conseguir una actualización completa en todas las asignaturas que se encuentran desarrolladas en el Manual CTO 7ª, Edición para conseguir el éxito en el examen MIR. A la vez seguimos trabajando en la nueva edición del Manual CTO Medicina (8ª edición), que con esta y otras nuevas actualizaciones, continuará siendo referencia en la preparación MIR.

Un cordial saludo,

Pilar Díaz Aguilar
Directora GRUPO CTO

ADENDA Actualización 2010

CARDIOLOGÍA

TEMA 1 FISIOLOGÍA DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR

1.2. Excitabilidad cardiaca

La corriente I_f que aparece en la fase 4 del potencial de acción de las células del sistema de conducción cardiaco permite la entrada de varios iones positivos, no sólo sodio, sino también potasio.

1.6. Presión arterial

Errata

Fisiología del eje renina-angiotensina-aldosterona.

Potasio. El aumento de potasio estimula directamente la liberación de renina y viceversa.

TEMA 2 SEMIOLÓGIA CARDÍACA

2.2. Pulso arterial

Errata

Tabla 4

Parvus et tardus. En lugar de insuficiencia aórtica debería aparecer estenosis aórtica.

TEMA 3 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS EN CARDIOLOGÍA

3.1. Electrocardiograma

Principales anomalías electrocardiográficas

Complejo QRS.

El crecimiento ventricular derecho importante suele producir una onda R dominante en precordiales derechas (V1-V2) con alteraciones de la repolarización secundarias en esas derivaciones (inversión de la onda T y descenso del ST).

El crecimiento del ventrículo izquierdo origina un incremento en los voltajes del QRS con alteraciones de

la repolarización secundarias (inversión de la onda T y descenso del ST, especialmente en derivaciones I, aVL, V5-V6), aunque los diferentes índices de medida existentes muestran en general escasa sensibilidad aunque alta especificidad (Sokolov-Lyons, Cornell...).

TEMA 4 FÁRMACOS EN CARDIOLOGÍA

4.1. Antianginosos

4. Otros tratamientos antianginosos

La ivabradina ya es un fármaco disponible que ha demostrado producir una reducción en la frecuencia de descarga del nódulo sinusal similar a la de los beta-bloqueantes tanto en reposo como durante el ejercicio por lo que mejora los síntomas anginosos. También se ha demostrado la seguridad de su empleo en pacientes con angina estable y fracción de eyección deprimida asociado a betabloqueantes, sin incrementar significativamente el riesgo de insuficiencia cardiaca.

4.2. Fármacos en la insuficiencia cardiaca

El nesiritide es el péptido natriurético tipo B humano recombinante y puede ser útil por vía intravenosa para producir vasodilatación y mejorar la disnea en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda.

Los antagonistas de la vasopresina como el tolvaptan pueden ser útiles para el alivio sintomático de la insuficiencia cardiaca aguda (diminución de disnea y edemas) pero no han demostrado mejorar el pronóstico a largo plazo.

4.3. Antiarrítmicos. Grupo III

Recientemente se ha desarrollado un nuevo fármaco denominado dronedarona, de estructura química y efectos farmacológicos similares a la amiodarona, con la ventaja de no poseer yodo en la molécula por lo que no produce alteraciones de la función tiroidea. Como la amiodarona, además de sus propiedades antiarrítmicas posee un potente efecto frenador del nodo AV.

Su empleo ha demostrado eficacia en la disminución de la recurrencia de fibrilación auricular tras cardioversión y muy recientemente también una reducción del "endpoint" combinado de muerte por cualquier causa u hospitalización de causa cardiovascular a expensas fundamentalmente de una reducción de los episodios de fibrilación auricular que precisan ingreso hospitalario, con un bajo riesgo de efectos secundarios generalmente leves (cutáneos y digestivos) y pasajeros al suspender el fármaco.

TEMA 5 INSUFICIENCIA CARDIACA

5.1. Concepto

La definición clínica más actual del síndrome de insuficiencia cardiaca consiste en que los pacientes muestran las siguientes características: síntomas de IC (disnea en reposo o durante el ejercicio, fatiga, cansancio, hinchazón de tobillos), signos de IC (taquicardia, taquipnea, estertores pulmonares, derrame pleural, elevación de la presión yugular venosa, edema periférico, hepatomegalia) y evidencia objetiva de una alteración cardiaca estructural o funcional del corazón en reposo (cardiomegalia, tercer sonido, soplos cardiacos, anomalías electrocardiográficas, concentraciones elevadas de péptidos natriuréticos).

En la actualidad, aparte de la clasificación funcional de la insuficiencia cardiaca (NYHA), se utiliza la siguiente clasificación de la AHA/ACC según la alteración funcional subyacente:

- Estadio A: con alto riesgo de insuficiencia cardiaca. Anomalía estructural o funcional no identificada; sin signos ni síntomas.
- Estadio B: enfermedad cardiaca estructural desarrollada claramente en relación con insuficiencia cardiaca, pero sin signos ni síntomas.
- Estadio C: insuficiencia cardiaca sintomática asociada a enfermedad estructural subyacente.
- Estadio D: enfermedad cardiaca estructural avanzada y síntomas acusados de insuficiencia cardiaca en reposo a pesar de tratamiento médico máximo.

5.6. Insuficiencia cardiaca: pruebas complementarias

Apartado 3

En el ecocardiograma se deben investigar anomalías estructurales cardiacas globales o segmentarias responsables de la insuficiencia cardiaca, así como determinar la función sistólica global mediante la estimación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI).

La función diastólica puede ser investigada mediante diversas técnicas de ecocardiografía-Doppler, siendo la más habitual el análisis del flujo de llenado mitral, que en condiciones fisiológicas muestra una primera onda coincidente con el llenado ventricular rápido y diastasis (onda E) y una segunda onda telediastólica coincidente con la contracción auricular (onda A), por tanto ausente en la fibrilación auricular. En individuos sanos la onda E es mayor que la A por lo que la relación E/A es mayor de 1. Al deteriorarse la función diastólica (patrón de alteración de la relajación) disminuye la onda E y aumenta

la onda A (relación E/A < 1) al depender más el llenado de la contribución auricular.

En situaciones de fallo diastólico más grave pueden aparecer otros patrones en los que la E vuelve a ser mayor que la A, siendo a veces preciso realizar maniobras adicionales (Valsalva, estudio con Doppler tisular...) para distinguirlos del patrón normal. Son los llamados patrón pseudonormal (moderada alteración diastólica) y patrón restrictivo (grave alteración diastólica).

5.7. Tratamiento

En los pacientes con insuficiencia cardiaca se recomiendan las siguientes medidas terapéuticas:

- Instruir al paciente para que tome parte activa en su tratamiento e insistir en la importancia del cumplimiento terapéutico.
- Restricción de la ingesta de sal. Restricción de la ingesta de líquidos a <1,5-2 litros/día en pacientes graves o con hiponatremia.
- Limitar el consumo de alcohol a 10-20g/día (absoluta si miocardiopatía enólica).
- En obesos (IMC >30) debe recomendarse la pérdida de peso, pero no debe recomendarse de forma general a los pacientes pues la anorexia y caquexia cardiacas son problemas frecuentes.
- Debe recomendarse dejar de fumar. La vacunación antigripal y contra el neumococo se considerarán en ausencia de contraindicaciones.
- Se recomienda una actividad física moderada adaptada a la situación funcional, diaria y regular en todos los pacientes.
- Se debe investigar y tratar la apnea/hipopnea del sueño si está presente.
- Se deben investigar y tratar los problemas depresivos asociados.
- Deben evitarse salvo circunstancias especiales los antiinflamatorios no esteroideos y los inhibidores de la COX-2, los corticoides, los antiarrítmicos de clase I, los calcioantagonistas verapamil, diltiacem o nifedipino, los antidepresivos tricíclicos y las sales de litio.

Punto 4

La indicación aceptada en la actualidad para implantar un DAI como prevención primaria de la muerte súbita arrítmica en pacientes con insuficiencia cardiaca por fallo sistólico es la presencia de una FEVI <35% y clase funcional II ó III de la NYHA a pesar de tratamiento médico óptimo. En clase funcional I puede estar indicado si la FEVI es menor del 30% pero sólo si la etiología del fallo ventricular es isquémica.

La indicación general aceptada en la actualidad para el implante de un resincronizador en pacientes con insuficiencia cardiaca por fallo sistólico es la presencia de una

FEVI < 35%, clase funcional avanzada (III ó IV de la NYHA) a pesar de tratamiento médico óptimo y complejo QRS ancho (> 120 ms).

No obstante, recientemente se ha publicado un gran ensayo clínico comparando el implante de un DAI simple frente a un DAI-resincronizador en pacientes con FEVI < 30%, QRS > 130 ms y buena clase funcional (clase II de la NYHA para la etiología no isquémica y clase I o II de la NYHA para la isquémica) con resultado positivo favorable al DAI-resincronizador para prevenir los episodios de insuficiencia cardiaca, mejorando además la fracción de eyección en esos pacientes, especialmente cuando el QRS es muy ancho (> 150 ms).

TEMA 8 TAQUIARRITMIAS

8.4. Fibrilación auricular

*II profilaxis de nuevos episodios.
Penúltimo apartado*

No obstante, recientemente un ensayo clínico a gran escala ha demostrado la falta de eficacia de un ARAII frente a placebo para ese propósito.

III Profilaxis de la tromboembolia

Tras el intervencionismo coronario percutáneo (colocación de **stents**) la doble antiagregación (aspirina y clopidogrel) es más eficaz que la aspirina sola o que los anticoagulantes orales para prevenir episodios de trombosis del *stent*. Por eso se ha investigado si en la fibrilación auricular esta medida puede ser útil.

En un gran estudio se demostró claramente que **la anticoagulación oral es preferible a la doble antiagregación en la fibrilación auricular**. Sólo en pacientes que tienen contraindicación absoluta para la anticoagulación oral crónica la asociación de aspirina y clopidogrel es más eficaz que la aspirina sola en la prevención del riesgo de ictus, si bien la asociación tiene más riesgo de hemorragia y no demostró efecto sobre la supervivencia.

Diversas moléculas se han investigado en los últimos años y se siguen desarrollando para intentar minimizar los problemas del empleo de anticoagulantes orales clásicos inhibidores de la vitamina K (dicumarínicos), principalmente derivados de la dificultad para conseguir unos niveles de INR estables en el tiempo (se estima que al menos el 30-40% del tiempo los pacientes tienen valores por encima o por debajo del rango terapéutico marcado), la interacción con múltiples fármacos y alimentos y de la necesidad de frecuentes controles sanguíneos para el ajuste de dosis, que puede mermar la calidad de vida.

Un inhibidor directo de la trombina por vía oral, **ximelagatrán**, si bien mostró resultados prometedores hubo de ser suspendido por riesgo excesivo de hepatotoxicidad.

Por fin, recientemente un gran ensayo clínico ha demostrado la no inferioridad de otro nuevo fármaco inhibidor directo de la trombina por vía oral: **dabigatrán** frente a warfarina en pacientes con fibrilación auricular y factores de riesgo embólico seguidos durante 2 años. Aunque el diseño del estudio fue de no inferioridad, todo apunta a que este fármaco podría ser incluso algo más eficaz que la warfarina en la prevención de ictus sin un incremento significativo en la tasa de sangrado. La principal ventaja es que dabigatrán se toma dos veces al día por vía oral en dosis fija sin necesidad de controles de INR y que son escasas sus interacciones farmacológicas. Su efecto secundario más frecuente es la dispepsia. Dabigatrán ya se emplea en la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes sometidos a cirugía ortopédica de miembros inferiores.

TEMA 10. CARDIOPATÍA ISQUÉMICA. ANGINA DE PECHO

10.2. Angina inestable

Tratamiento. Punto 4

La anticoagulación está indicada en todos los pacientes con síndrome coronario agudo sin ascenso del segmento ST.

En la actualidad se pueden emplear la heparina no fraccionada intravenosa, la enoxaparina (heparina de bajo peso molecular) subcutánea, un inhibidor del factor X activado subcutáneo (fondaparinux) especialmente en pacientes con alto riesgo de sangrado como los ancianos, o un inhibidor directo de la trombina (bivalirudina) especialmente si se opta por un procedimiento invasivo precoz (coronariografía).

Si se opta por una estrategia invasiva precoz se puede suspender la anticoagulación a las 24 horas de la angioplastia, y si se maneja de forma conservadora suele mantenerse hasta el alta hospitalaria.

Punto 3

La aspirina debe iniciarse a dosis de 160-325 mg en todos los pacientes (salvo alergia) seguido de 75-100 mg diarios de por vida. Debe añadirse clopidogrel en todos los pacientes con dosis de carga (300 mg o 600 mg si se va a realizar angioplastia urgente) manteniendo luego 75 mg/día durante 12 meses. Si se va a realizar cirugía de revascularización (*bypass*) se recomienda suspender

clopidogrel 5 días antes si es posible para evitar un exceso de riesgo de sangrado. Es recomendable evitar el empleo de AINE y de inhibidores de la COX2 de forma concomitante con aspirina o clopidogrel.

En pacientes de riesgo intermedio o alto se recomienda asociar un inhibidor de la glucoproteína IIb/IIIa (siempre asociado a anticoagulantes) como tirofiban o eptifibatide intravenoso, que se mantendrá durante y las horas siguientes a la angioplastia. Si se realiza angioplastia y el paciente no recibía ningún inhibidor de la glucoproteína IIb/IIIa se recomienda emplear abciximab. La bivalirudina (anticoagulante) puede emplearse como alternativa a los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa.

Punto 5

Todos los pacientes deben recibir una estatina independientemente del nivel de colesterol, con un objetivo de LDL < 100mg/dl.

Punto 6

En la actualidad se recomienda la ergometría a todos los pacientes en las primeras 4-8 semanas tras el alta para valorar la presencia de isquemia.

TEMA 11 INFARTO DE MIOCARDIO NO COMPLICADO

11.5. Tratamiento de la fase aguda del IAM no complicado

Trombolisis

Junto con alteplase (tPA), reteplase (rtPA) o tenecteplase (TNK) es obligatorio emplear anticoagulación conjunta con enoxaparina o heparina no fraccionada para prevenir la reoclusión de la arteria responsable del infarto. Con la estreptokinasa la evidencia a favor del empleo concomitante con anticoagulantes (heparina no fraccionada, enoxaparina o fondaparinux) es más débil aunque muchos autores la recomiendan.

A todos los pacientes en los que se empleen trombolíticos debe administrarse además aspirina si no la recibieron previamente junto con clopidogrel (empleando dosis de carga de 300-600mg si son menores de 75 años).

Tabla 43

Contraindicaciones absolutas.

- Hemorragia activa (excluida menstruación).
- Antecedente de sangrado intracraneal.
- Ictus isquémico en los seis meses previos.

- Lesión cerebral estructural conocida (neoplasias, traumatismo...)
- Traumatismo grave, cirugía mayor o daño craneoencefálico en las tres semanas previas.
- Hemorragia digestiva en el último mes.
- Punciones no comprimibles (lumbar, biopsia hepática...)

Fármacos con eficacia probada...

2. Clopidogrel. Existe suficiente evidencia en la actualidad para recomendarlo en todos los pacientes con infarto agudo de miocardio asociado a la aspirina, especialmente si se van a someter a angioplastia, si bien la dosis inicial varía según el contexto (300-600 mg en la angioplastia primaria, 300 mg en la fibrinólisis en menores de 75 años o 75 mg en la fibrinólisis en ancianos o en pacientes que no se someten a terapia de reperfusión urgente). No hay un acuerdo claro de la duración del tratamiento pero se suelen recomendar 12 meses.
3. Heparinas. Durante la angioplastia primaria debe emplearse heparina no fraccionada o bivalirudina (este fármaco no se recomienda junto a trombolisis), que pueden suspenderse al finalizar el procedimiento. Si el paciente se somete a trombolisis se recomienda enoxaparina, heparina no fraccionada o fondaparinux (este fármaco no se recomienda en la angioplastia primaria).
4. Anti IIb/IIIa. Abciximab es el de elección en este contexto, pues sí parece aumentar la supervivencia a corto plazo.
Otras medidas: los AINE y los inhibidores de la COX2 están contraindicados durante la fase aguda.

11.6. Estratificación del riesgo y tratamiento después de la fase aguda del infarto

Se recomienda la vacunación antigripal en los pacientes con antecedente de IAM.

TEMA 17. ESTENOSIS AÓRTICA

17.5. Ecografía

En la actualidad se considera una estenosis aórtica como severa cuando el área valvular es menos de 1cm² o de 0,6 cm²/m² de superficie corporal. Con una función sistólica conservada eso se corresponde con un gradiente medio transaórtico de más de 50 mmHg.

En presencia de disfunción sistólica (FEVI < 40%) el gradiente suele ser menor aunque la estenosis sea severa. En esos casos la ecografía de estrés con dobutamina permite desenmascarar la severidad así como estudiar la reserva contráctil (que se relaciona con la mejoría de la FEVI tras la cirugía).

17.6. Tratamiento de la estenosis aórtica

El tratamiento quirúrgico está indicado en presencia de estenosis aórtica severa que se acompaña de cualquier síntoma (angina, síncope o disnea) o bien en pacientes asintomáticos que muestran síntomas con el esfuerzo, disfunción sistólica (FEVI < 50%), hipotensión durante la ergometría. También se indica en los que tienen estenosis aórtica moderada o severa y se van a someter a cirugía sobre la aorta, coronarias u otra válvula. Parece razonable indicar la cirugía en asintomáticos con función sistólica normal si se demuestra una calcificación intensa de la válvula y una rápida progresión de la severidad de la estenosis en ecografías seriadas.

TEMA 18 INSUFICIENCIA AÓRTICA

18.6. Tratamiento

Punto 1

En la actualidad se considera que el empleo de vasodilatadores no retrasa la necesidad de cirugía, por lo que están indicados sólo en presencia de hipertensión arterial, disfunción sistólica o contraindicación para la cirugía.

La dilatación significativa acompañante de la aorta ascendente (> 45 mm en el síndrome de Marfan, > 50 mm en la válvula aórtica bicúspide, > 55 mm en el resto de pacientes) justifica la cirugía combinada aun en ausencia de síntomas, disfunción sistólica o dilatación ventricular grave.

TEMA 21 CIRUGÍA DE LA ENDOCARDITIS Y PRÓTESIS VALVULARES

21.4. Complicaciones de las prótesis valvulares

Punto 1. Endocarditis

No existe unanimidad en la definición temporal de cuándo considerar una endocarditis protésica precoz o tardía. Clásicamente se consideran los dos meses tras la cirugía aunque para otros autores el corte se establece al año. En cualquier caso los microorganismos más frecuentes siguen siendo los estafilococos en la precoz (hasta el 50% si se consideran los primeros 12 meses) y los estreptococos y enterococos en la tardía.

TEMA 22 MIOCARDIOPATÍAS

22.1. Concepto

Recientemente las principales sociedades cardiológicas han actualizado la clasificación de las cardiomiopatías que han dejado de ser sólo tres, de forma que actualmente se diferencian los siguientes tipos:

- Cardiomiopatía hipertrófica (definida por la presencia de un aumento en el grosor de la pared ventricular en ausencia de situaciones de trabajo anormales –como HTA o valvulopatías– suficiente para provocar dicha anomalía).
- Cardiomiopatía dilatada. (definida por la presencia de dilatación y disfunción del ventrículo izquierdo en ausencia de situaciones de trabajo anormales –como HTA o valvulopatías– o enfermedad coronaria suficientes para causar el deterioro global sistólico observado. No es necesaria la afectación del ventrículo derecho para el diagnóstico).
- Cardiomiopatía restrictiva (definida como la presencia de una fisiología restrictiva en el llenado ventricular –con pequeños aumentos de volumen se producen grandes aumentos de presión intraventricular, por un incremento en la rigidez de la pared ventricular– en ausencia de dilatación o engrosamiento parietal anómalos de los ventrículos).
- Cardiomiopatía arritmogénica del ventrículo derecho (que incluye la displasia de ventrículo derecho).
- Cardiomiopatías no clasificables, en las que se incluyen 2 tipos:
 - Familiar/genético: cardiomiopatía esponjiforme (miocardio no compactado), en la que existe un defecto en la maduración de los sinusoides de la pared miocárdica del ventrículo izquierdo de manera que esta es muy trabeculada con aspecto esponjoso. Los pacientes pueden evolucionar hacia formas dilatadas, y pueden debutar con episodios embólicos o arrítmicos.
 - No familiar/no genético: cardiomiopatía Takotsubo (disquinesia o “balonización” apical transitoria), inicialmente descrita en Japón, que suele afectar a mujeres posmenopáusicas tras una situación estresante o una hemorragia intracraneal y que suele producir dolor anginosos y cambios eléctricos similares a los de un IAM apical en ausencia de enfermedad coronaria, relacionado con un aumento de la actividad simpática y que suele regresar en unos días-semanas.
- Canalopatías (consideradas un tipo de cardiomiopatía independiente en alguna de estas clasificaciones).

Dentro de cada tipo se pueden distinguir las de origen familiar/genético (por mutaciones identificadas o no) de las no familiares/no genéticas, pudiendo ser estas últimas idiopáticas o bien adquiridas-secundarias a diversos trastornos.

Los genes implicados en los diversos tipos de cardiomiopatías presentan cierto grado de solapamiento, es decir, sus mutaciones pueden dar lugar a diferentes cardiomiopatías definidas según se ha descrito previamente. No obstante, y a modo de resumen, las mutaciones de los genes que codifican proteínas sarcoméricas suelen producir cardiomiopatía hipertrófica las de los que codifican proteínas citoesqueléticas cardiomiopatía dilatada; las de los que codifican proteínas de los discos intercalares, cardiomiopatía arritmogénica del ventrículo derecho; y las de los que originan enfermedades de depósito, cardiomiopatía restrictiva.

Tradicionalmente se excluyen como causantes de cardiomiopatías secundarias a la enfermedad coronaria las valvulopatías, las cardiopatías congénitas y la cardiopatía hipertensiva, al tener estas cuatro situaciones unas características específicas en cuanto al diagnóstico, pronóstico y tratamiento, que hacen recomendable considerarlas entidades independientes.

TEMA 23. MIOCARDIOPATÍA DILATADA

23.1. Introducción

Dilatada

Familiar/genética: mutaciones que afectan a los genes de proteínas citoesqueléticas (desmina, distrofina -Duchenne-Becker...), sarcoméricas o de las banzas Z, de la membrana nuclear (lamina A/C...), de los discos intercalares y algunas citopatías mitocondriales.

Adquirida: miocarditis (infecciosa: virus coxsackie B, Chagas..., tóxica, autoinmune), alcohol (cardiomiopatía enólica), taquicardiomiopatía, enfermedad de Kawasaki, enfermedad de Churg-Strauss, embarazo (cardiomiopatía periparto), tóxicos y fármacos (antraciclina, ciclofosfamida), endocrinopatías (mixedema), víricas (VIH), déficit nutricionales (carnitina, tiamina: beriberi, selenio: Keshan, hipofosfatemia e hipocalcemia).

La miocardiopatía arritmogénica de ventrículo derecho (displasia de ventrículo derecho) no se considera ya una forma de miocardiopatía dilatada, si bien en ocasiones puede afectar al ventrículo izquierdo facilitando su dilatación y disfunción sistólica. Se considera que es siempre de origen familiar/genético por mutaciones que afectan a los genes de proteínas de los discos intercalares (plakoflina 2-autosómica dominante-, plakoglobina-enfermedad de

Naxos, recesiva-, desmoplakina-enfermedad de Carvajal, recesiva-...), receptor cardiaco de la ryanodina (RyR2), factor de crecimiento TGFβ3.

TEMA 24. MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA

24.2. Etiología

Familiar/genética: mutaciones que afectan a los genes de proteínas sarcoméricas (cadena pesada de betamiosina, troponinas... que generalmente producen hipertrofia septal asimétrica), síndromes específicos (ataxia de Friedreich, Noonan, LEOPARD, Beckwith-Wiedemann, Swyer), enfermedades de depósito de glucógeno (Pompe...), enfermedades de depósito lisosomal (Anderson-Fabry, Hurler...), defectos del metabolismo de ácidos grasos (deficiencia de carnitina, deficiencia de fosforilasa B kinasa), citopatías mitocondriales, amiloidosis familiar...

Adquirida: obesidad, hijo de madre diabética, sobreentrenamiento atlético, amiloidosis AL (prealbúmina).

TEMA 25. MIOCARDIOPATÍA RESTRICTIVA

25.1. Introducción

Se marcan en cursiva las causas más relevantes de miocardiopatía restrictiva en cada apartado.

Familiar/genética: amiloidosis familiar (transtiretina, apolipoproteína), mutaciones que afectan a los genes de proteínas sarcoméricas, desminopatías, pseudoxtoma elástico, hemocromatosis, Anderson-Fabry, algunas enfermedades de depósito de glucógeno.

Adquirida: amiloidosis AL (prealbúmina), esclerodermia, síndrome carcinoide, daño posradiación, fibrosis endomiocárdica (idiopática, hipereosinofilia de Loeffler, fármacos: serotonina, ergotamínicos, metisergida, agentes mercuriales, busulfan), ocasionalmente las antraciclina, metástasis, linfoma cardiaco.

TEMA 30. HIPERTENSIÓN ARTERIAL

30.1. Introducción

Existen otras clasificaciones de la HTA (OMS, ESC, SEC...) aparte de la del JNC-VII que muestra la tabla 61, en las que se consideran cifras óptimas de presión arterial a valores <120/80 mmHg, normal hasta 130/85 mmHg, normal-alta hasta 140/90 mmHg, HTA grado I hasta

160/100 mmHg, HTA grado II hasta 180/110 mmHg y HTA grado III por encima de 180/110 mmHg. La principal diferencia es que la llamada prehipertensión engloba las categorías normal y normal-alta, que para muchos autores deben diferenciarse en cuanto a la probabilidad de evolución a HTA y de complicaciones cardiovasculares, que es mayor cuanto más cerca de 140/90 mmHg nos encontremos.

La HTA sistólica aislada, propia del anciano se caracteriza por cifras >140 mmHg de sistólica y <90 mmHg de diastólica y también se correlaciona con la morbimortalidad.

En la actualidad la HTA considerada como factor aislado tiene relativa poca importancia de cara a predecir el riesgo cardiovascular total, dada la frecuente coexistencia de otros factores de riesgo (antecedente familiar de enfermedad cardiovascular prematura, diabetes o prueba anormal de tolerancia oral a la glucosa, dislipemia, síndrome metabólico, tabaco, obesidad central...) que multiplican exponencialmente dicho riesgo, así como la presencia o ausencia de lesión vascular documentada (clínicamente silente o establecida) en órganos diana. Por eso las recomendaciones de cara a las intervenciones terapéuticas (cuándo iniciar o no tratamiento farmacológico) no sólo deben basarse en las cifras de presión arterial sino que deben considerarse los demás factores mencionados para cada paciente.

La determinación de la presión arterial ambulatoria con dispositivos automáticos (MAPA) que realizan múltiples medidas a lo largo del día puede ser de utilidad en determinados pacientes, por ejemplo para valorar el grado de control de las cifras de PA en los momentos "valle" de acción de los fármacos empleados, para el diagnóstico en pacientes con efecto "HTA de bata blanca" o placebo, o para la detección de pacientes "non-dippers" en los que la curva de caída de la PA durante el sueño está amortiguada y que parecen presentar un mayor riesgo. No obstante conviene conocer que los valores de PA media obtenidos con este método son inferiores a los obtenidos en consulta, por lo que el diagnóstico de HTA no se realiza con cifras superiores a 140/90 mmHg sino con valores por encima de 125-130/80 mmHg, 130-135/85 mmHg diurnos y 120/70 mmHg nocturnos

La automedida de presión arterial en el domicilio (AMPA) con aparatos automáticos correctamente calibrados también es de utilidad en ciertos pacientes, pues aporta el beneficio de evitar el efecto "bata blanca" y permite conocer la evolución de las cifras de PA tras, por ejemplo, modificar el tratamiento farmacológico. En este contexto también las cifras de PA normales son menores que las determinadas en la consulta, de forma que valores por encima de 130-135/85 mmHg se corresponden con valores superiores a 140/90 mmHg en la consulta.

Se denomina hipertensión resistente o refractaria a la que no consigue reducir las cifras a niveles deseados a pesar de cambios del estilo de vida y al menos tres fármacos (incluido un diurético). Puede suponer hasta el 15% de los pacientes y las causas principales son el inadecuado cumplimiento de medidas higiénico-dietéticas, el empleo de sustancias hipertensoras (regaliz, AINE, esteroides, cocaína...), apnea del sueño, causa secundaria no sospechada, lesión irreversible de órganos diana o sobrecarga de volumen (ingesta de sodio, dosis insuficiente de diuréticos, insuficiencia renal progresiva o hiperaldosteronismo). En estos casos conviene descartar la hipertensión de bata blanca, la pseudohipertensión o el empleo de un manguito más pequeño del apropiado.

30.3. Tratamiento de la HTA

En la actualidad para decidir si iniciar tratamiento farmacológico no sólo hay que fijarse en las cifras de PA, sino en el riesgo cardiovascular global, de manera que en pacientes de riesgo vascular muy alto se recomienda iniciar los fármacos incluso con valores de PA por debajo de 140/90 mmHg (por ejemplo, en diabéticos por encima de 130/85 mmHg, o en pacientes con enfermedad cardiovascular o renal establecida por encima de 120/80 mmHg).

El objetivo terapéutico de la HTA es disminuir la morbimortalidad cardiovascular a largo plazo, y para ello se debe actuar sobre los factores de riesgo coexistentes e intentar alcanzar unas cifras de PA por debajo de los niveles objetivo. En general el objetivo es mantener la PA <140/90 mmHg, siendo <130/80 mmHg para pacientes de muy alto riesgo (diabéticos, disfunción renal, proteinuria, ictus o infarto de miocardio previo).

Punto 1. Medidas generales

La mera reducción del consumo de sal a menos de 5g/día disminuye de promedio 5 mmHg la PA.

En pacientes hipertensos hay que tener precaución con el empleo de AINE, pues producen retención de sodio y pueden desencadenar fallo prerrenal especialmente en pacientes que reciben tratamiento farmacológico.

Punto 2. Tratamiento farmacológico

En las últimas recomendaciones se han incluido los antagonistas del receptor de angiotensina II (ARAII) como fármacos de primera línea en el tratamiento de la HTA, junto a los cuatro grupos que ya existían: betabloqueantes, tiacidas, calcioantagonistas e IECA).

En esas últimas recomendaciones y dado que la mayoría de los pacientes no consiguen el control de cifras de PA con un solo fármaco se permite elegir entre

iniciar un fármaco en monoterapia o la asociación de 2 fármacos a dosis bajas.

Aliskiren es un nuevo fármaco que actúa inhibiendo la renina en su punto de activación y que ha demostrado reducir eficazmente las cifras de PA solo o asociado a una tiacida y podría poseer propiedades antiproteinúricas.

Aspectos prácticos en el tratamiento de la HTA

Datos recientes avalan además que los betabloqueantes solos o en combinación con tiacidas no deben emplearse como primera línea en pacientes con síndrome metabólico o alto riesgo de desarrollar diabetes, salvo que estén indicados por otro motivo (insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio...) No obstante con carvedilol este riesgo no está tan establecido.

En pacientes de raza negra los calcioantagonistas y los diuréticos parecen ejercer más protección que los otros tres grupos de primera línea.

En la hipertensión sistólica aislada son de elección los calcioantagonistas o las tiacidas, aunque pueden emplearse el resto de fármacos de primera línea, evitando descensos demasiado bruscos de la PA, y con objetivos similares al resto de hipertensos.

En la hipertrofia ventricular izquierda y en el síndrome metabólico son de elección los IECA, ARA II o calcioantagonistas.

En pacientes con antecedentes de ictus son válidos a priori cualquiera de los fármacos. Existen datos de que las cifras de PA elevadas se relacionan con el deterioro cognitivo y tal vez el tratamiento farmacológico confiera protección frente a este hecho.

Respecto al embarazo conviene recordar que en el segundo trimestre las cifras de PA disminuyen unos 10-15 mmHg, volviendo a los valores basales en el tercer trimestre. Para el diagnóstico de HTA durante el embarazo se emplea el punto de corte $>140/90$ mmHg, si bien la determinación de MAPA puede ser más precisa.

Se recomiendan medidas higiénico-dietéticas incluyendo supervisión estricta y limitación del ejercicio físico (no se recomienda la restricción de sodio en el embarazo, ni la pérdida de peso, ni los suplementos dietéticos).

Se recomienda en presencia de hipertensión gestacional con o sin proteinuria el empleo de fármacos a partir de cifras de $140/90$ mmHg. Se recomienda el empleo de alfametildopa, labetalol o menos frecuentemente calcioantagonistas (pueden retrasar el parto) o betabloqueantes (especialmente metoprolol, con escaso riesgo de crecimiento intrauterino retardado). Están contraindicados los IECA y ARAII por sus efectos teratógenos.

Cifras mayores a $170/110$ mmHg son una urgencia que requiere hospitalización, empleándose nitroprusiato o labetalol i.v., metildopa o nifedipino orales, habiéndose abandonado la hidralacina por presentar mayor riesgo perinatal que otros fármacos. Si hay edema pulmonar la nitroglicerina es de elección.

DERMATOLOGÍA

1. Retirada del efalizumab: Se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado que actúa inhibiendo los LT (antiCd 11), usado fundamentalmente en psoriasis extensas o rebeldes al tratamiento. La FDA señala que ante la posible relación con tres casos de encefalitis vírica se debe proceder a NO iniciar nuevos tratamientos e iniciar la retirada de los ya establecidos.
2. Propranolol en hemangiomas: los hemangiomas son tumores normalmente benignos que en un elevado porcentaje requieren tratamiento. El tratamiento clásico de los mismos es con corticoides sistémicos, sin embargo hay numerosos estudios en la actualidad que hablan de la eficacia del propranolol, señalándose en algunos estudios que la eficacia supera a la de los corticoides, por lo que para algunos autores se trataría incluso el tratamiento de primera elección en esta patología.
3. Novedad para el tratamiento de queratosis actínicas, carcinoma basocelular superficial y nodular y carcinoma espinocelular *in situ* (enfermedad de bowen): terapia fotodinámica (TFD) con metil-aminolevulinato.

¿ En qué consiste la TFD?

Es un tratamiento que consiste en la aplicación de una crema de metil-aminolevulinato, seguido de la exposición a una luz roja, el principio activo es absorbido por las células tumorales induciendo acumulación de porfirinas fotoactivas dejando a las células sensibles a la luz, cuando se expone a la luz roja en presencia de oxígeno, la reacción fotodinámica, promueve la formación de oxígeno citotóxico y la destrucción de las células tumorales.

4. Dermatitis alérgica de contacto por dimetilfumurato: síndrome del sillón y de los zapatos chinos.
5. ETS más frecuente: HPV (condilomas acuminados)
6. Causa más frecuente de Sweet: idiopática.
7. Causa más frecuente impétigo contagioso: *S. aureus*
8. Dermatoscopia.

La dermatoscopia es una técnica diagnóstica no invasiva de examen in vivo en dermatología, que permite visualizar estructuras cutáneas no visibles para el ojo desnudo. Se puede considerar un paso intermedio entre la dermatología clínica y la dermatopatología, y gracias a su utilización se puede aumentar la sensibilidad y especificidad diagnóstica en los tumores cutáneos, de ayuda fundamentalmente en el diagnóstico de melanoma. El método diagnóstico se realiza en dos etapas:

- Primera etapa: diferenciar si es una lesión melanocítica o no melanocítica.
 - Criterios de lesión melanocítica: retículo pigmentado (pseudoretículo (cara), patrón paralelo, retículo invertido) proyecciones, extensiones ramificadas, puntos, glóbulos, manchas de pigmento, áreas sin estructura, velo azul blanco, estructuras de regresión, estructuras vasculares.
- Segunda etapa: diferenciar entre lesión melanocítica benigna y melanoma:
 - Criterios de malignidad: retículo atípico, velo azul-blanco, vasos atípicos, proyecciones irregulares, puntos y glóbulos irregulares, manchas de pigmento irregulares, estructuras de regresión (pigmentación pseudo-cicatricial, áreas azul gris).

Tratamiento	Indicaciones	Ventajas	Inconvenientes
Imiquimod	- CBC superficial - QA - Verrugas genitales	- Eficacia y seguridad a largo plazo - No cicatriz - Mínimo índice de recurrencias	- Reacción local: eritema, ulceración, costra - Coste
TFD (m-ALA)	- CBC superficial y nodular - QA - Enf. De Bowen	- Resultado cosmético - Capacidad selectiva	- Coste - Tiempo - Dolor en área tratada - Baja capacidad de penetración

DIGESTIVO

TEMA 8 INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI*

Helicobacter pylori

Actualmente no se acepta la erradicación universal a pesar de la relación del *H. pylori* con la presencia de cáncer gástrico. En general, existe una serie de casos en los que está indicado o recomendado (ver manual). Sin embargo, en un paciente con dispepsia se recomienda el "test and treat". Es decir: se realiza test aliento y si resulta positivo, se comienza tratamiento, mejorando con esto la tasa de pacientes asintomáticos al año.

Pautas tratamiento

1ª línea tratamiento

IBP/12 h + amoxicilina 1g/12 h + claritromicina 500 mg/12 h x 7 -14 días

Si alergia a B-lactámicos (x 7-14 días):

IBP/12 h + metronidazol 500 mg/día + claritromicina 500 mg/12 h

2ª línea tratamiento

IBP/12 h + Bismuto 525 mg/ 6 h + Tetraciclina 500 mg/6 h + Metronidazol 500 mg/6 h x 14 días

IBP/12 h + Levofloxacino 250 mg/12 h + Amoxicilina 1 g/12 h x 10-14 días

De la pauta de 1ª línea, se ha evidenciado que es eficaz el tratamiento con 7 días y que el prolongar el tratamiento mejora muy discretamente la erradicación, por lo que está indicada la pauta de una semana por su mayor simplicidad, mejor cumplimiento y menor número de efectos secundarios.

De la pauta de 2ª línea, la pauta cuádruple ha sido hasta ahora más la utilizada, comenzado a tener uso la terapia "OLA" (omeprazol, levofloxacino, amoxicilina) durante diez días por su elevada tasa de erradicación. Aunque está siendo utilizada en muchos estudios para suplantar la cuádruple terapia, hasta ahora los estudios la recomiendan cuando hayan fallado dos tratamientos previos.

TEMA 10 ÚLCERA PÉPTICA Y POR AINE

Úlceras

La estratificación en grupos de bajo y alto riesgo es fundamental en la HDA, ya que nos permite adecuar la estrategia terapéutica no escatimando recursos para aquellos pacientes de alto riesgo de resangrado (y por tanto de mortalidad) y evitar gastos innecesarios en aquellos pacientes de bajo riesgo.

Para estimar el riesgo se utilizan variables clínicas como la edad, la presencia de enfermedades asociadas, el estado hemodinámico del paciente y la recidiva precoz, y la endoscopia que no da información detallada del tipo de lesión, la localización (úlceras de curva menor alta y cara posterior de bulbo tienen mayor riesgo de resangrado), el tamaño de la lesión (úlceras mayores de 2 cm tienen peor pronóstico) y los signos de hemorragia activa o reciente (clasificación de Forrest).

CLASIFICACIÓN DE FORREST			
	Clasificación	Hallazgo endoscópico	Resangrado
Hemorragia activa	Ia	Hemorragia en chorro	55%
	Ib	Hemorragia en babeo	50%
Hemorragia reciente	IIa	Vaso visible	43%
	IIb	Coágulo adherido	22%
	IIc	Mancha plana	7%
Sin signos sangrado	III	Base de fibrina	2%

Riesgo bajo: no necesario el ayuno ni la SNG, tratamiento cicatrizador vía oral y considerar alta hospitalaria en < 24 h.

Riesgo intermedio/alto: monitorización constantes vitales, ayuno 24 h y aconsejable SNG postendoscopia, alta hospitalaria tras 72 h.

Tratamiento antisecretor

El tratamiento se realiza con fármacos antisecretores. Los IBP logran mayores tasas de cicatrización ulcerosas (cerca del 100%) que los antagonistas de los receptores H2; por ello, siempre que sea posible se recomienda el uso de los primeros. La duración del tratamiento será de cuatro semanas sea cual fuere el fármaco seleccionado. En caso de úlcera gástrica se recomienda prolongar el

tratamiento hasta completar las 6-8 semanas. Las tasas de cicatrización ulcerosa con cualquiera de estos fármacos se sitúan por encima del 75%.

Tratamiento antisecreto mantenido

El tratamiento con estos fármacos no evita la recidiva ulcerosa, por lo que está indicado instaurar tras el tratamiento de la fase aguda un tratamiento de mantenimiento en aquellos casos de:

1. Si existen factores de riesgo de recidiva ulcerosa hasta confirmar erradicación *H. pylori*.
2. Si existen factores de riesgo de recidiva ulcerosa y no se logra erradicar *H. pylori*.
3. Si existen factores de riesgo de recidiva ulcerosa en pacientes *H. pylori* negativos.

Estos factores de riesgo de recurrencia son las úlceras refractarias, el tabaquismo, el tratamiento continuado con AINE, las úlceras gigantes, la necesidad de anticoagulantes o enfermedad de base asociada.

Este tratamiento de mantenimiento suele prolongarse durante al menos un año y será indefinido en los estados de hipersecreción gástrica. Para este tratamiento de mantenimiento se recomiendan los IBP por su mayor eficacia antisecretora

Úlcera duodenal y gástrica refractarias

Se consideran úlceras refractarias aquellas que no han cicatrizado tras 8-12 semanas de tratamiento apropiado (la cifra de 12 semanas se considera más apropiada, especialmente para las úlceras gástricas). Cuando se hubiese empleado terapia antisecretora «clásica»: se recomienda el empleo de omeprazol a dosis de 40 mg/24 h durante seis semanas más para la úlcera duodenal y durante ocho semanas más para la úlcera gástrica. Si fracasa el tratamiento médico, deberá hacerse tratamiento quirúrgico.

En estos casos, debe descartarse: persistencia o inexistencia de diagnóstico inicial (falso negativo) de la infección por *H. pylori*, consumo de AINE, incumplimiento o cumplimiento inadecuado del tratamiento prescrito (especialmente el tratamiento erradicador de *H. pylori*), úlceras con importante componente de fibrosis que dificulta la angiogénesis y la cicatrización, úlceras gigantes, úlceras de carácter neoplásico, consumo de tabaco, síndromes de hipersecreción gástrica (especialmente gastrinoma) y mala respuesta a los fármacos antisecretores.

10.7. Dispepsia

Se denomina con este nombre al conjunto de síntomas del tracto digestivo superior: dolor, ardor o malestar en el epigastrio, distensión en abdomen superior, saciedad precoz y náuseas. Hay dos tipos de dispepsia:

1. Orgánica: cuando existe una lesión subyacente que justifique dichos síntomas (úlceras, gastritis, tumor...).
2. Funcional: cuando, tras el estudio adecuado no se encuentra causa que explique dichos síntomas. Los síntomas deben durar al menos 12 semanas durante los últimos 12 meses.

Dado que las manifestaciones clínicas son muy características, el algoritmo diagnóstico en una dispepsia no estudiada sería:

1. Si < 45 años y sólo síntomas de dispepsia: iniciamos tratamiento farmacológico empírico con antisecretores con IBP durante cuatro semanas. Si se mantiene tras este periodo, valorar si pueda ser tipo funcional, cambiando a antiH2, u orgánica refractaria, doblando las dosis de IBP durante otras cuatro semanas. Si no desaparece o de manera intercurrente aparece clínica de pérdida peso, anorexia o astenia, hacer endoscopia.
2. Si > 45 años y/o hay síntomas de pérdida peso, anorexia y astenia o síntomas nuevos (disfagia, pirosis..) se realiza endoscopia.

Los fármacos antisecretores (IBP y antiH2) son los fármacos de elección para la dispepsia. Si es orgánica, hay mayor evidencia de uso con IBP. Si es funcional, no hay evidencia de uso entre ambos, aunque sí parece tener importancia el uso de procinéticos. Otros tratamientos añadidos como el tratamiento erradicador de *H. pylori*, el tratamiento psicológico y con antidepresivos en la dispepsia funcional, no ha evidenciado beneficio en los distintos estudios realizados, aunque se suele indicar.

De entrada, el 40% de los pacientes con dispepsia presentan causa orgánica subyacente, sobre todo asociada a consumo de AINE y AAS. Si se asocia otro síntoma como la dificultad para la deglución, se añade el diagnóstico diferencial de disfagia. Y si se añade pérdida de peso, se añade el diagnóstico diferencial de neoplasia subyacente. En toda disfagia es opcional el diagnóstico de *H. pylori*, que podría ser la causa de dicha dispepsia ya que siempre que está presente produce, al menos, una gastritis.

27.3. Cáncer colorrectal

Las indicaciones del *screening* del cáncer colorrectal son:

- Población sin antecedentes: inicio a los 50 años-Revisiones cada 10 años.
- Familiares en primer grado con paciente con cáncer menor de 60 años o dos familiares en primer grado con cáncer en mayores de 60 años o pólipos adenomatosos en menores de 60: inicio a los 40 o 10 años antes del familiar más joven afecto. Revisiones cada 3-5 años.

- Familiares en primer grado con paciente con cáncer mayor de 60 años o pólipos adenomatosos a partir de 60 años: inicio a los 40. Revisiones cada 10 años.

TEMA 16 ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Fertilidad y embarazo

Generalmente no hay una disminución de la fertilidad salvo en algunos casos de enfermedad de Crohn ileal (que disminuye ligeramente).

Entre un 30 y un 50% de las pacientes tienen un brote durante el embarazo. Se pueden utilizar esteroides y sulfasalazina. No se recomienda utilizar durante el embarazo el metronidazol, ciclosporina ni biológicos. La azatioprina en estudios recientes no ha demostrado teratogenicidad en humanos.

El metotrexate está prohibido durante el embarazo por su capacidad de producir abortos y teratogenicidad.

Tratamiento

El tratamiento de los brotes de Enfermedad Inflamatoria Intestinal es escalonado de tal manera que los medicamentos que se utilizan son:

- 1) Sulfasalazina y aminosalicilatos (mesalamina, olsalazina y balsalacida). Estos fármacos son útiles para el tratamiento de los brotes de colitis ulcerosa, colitis e ileocolitis de Crohn. Existen preparados en supositorios o enemas para el tratamiento de las formas distales como en las rectosigmoiditis y proctitis. Sirven para el tratamiento de mantenimiento de la colitis ulcerosa, una vez ha remitido el brote agudo. Al menos en dos situaciones son útiles para el tratamiento de mantenimiento del Crohn: en pacientes en los que han sido útiles en el brote y para prevenir las recidivas postoperatorias. La eficacia de la sulfasalazina y de los aminosalicilatos es la misma, pero estos últimos, al no llevar sulfapiridina, tienen menos efectos secundarios.
- 2) Antibióticos. Se utiliza sobre todo el metronidazol. En la colitis ulcerosa, se utilizan en las formas severas con el fin de mejorar el pronóstico en caso de perforación. En la enfermedad de Crohn, el metronidazol es útil cuando hay afectación de colon, y sobre todo cuando hay afectación perianal. Actualmente se están utilizando también otros antibióticos, como el ciprofloxacino indicado especialmente en los casos con afectación cólica y como alternativa al metronidazol en la enfermedad perianal.
- 3) Corticoides. En las formas leves-moderadas se utilizan por vía oral, y en las formas severas, por vía

intravenosa. Existen preparados para uso tópico en afectaciones distales aisladas. Actualmente existen nuevos preparados como el dipropionato de beclometasona o la budesonida, disponibles en preparados para tratamiento oral o tópico, que parecen tener menos efectos secundarios. Una vez conseguida la remisión, el empleo de corticoides no garantiza evitar recaídas o un mejor pronóstico y además producen multitud de efectos deletéreos como osteoporosis, hipertensión, cataratas, etc. Por ello deben evitarse como mantenimiento por tanto en aquellos pacientes que son corticodependientes (aquellos que tienen su 2º brote antes de seis meses o el 3º antes de un año) deben utilizar como mantenimiento un inmunosupresor tipo azatioprina/6-mercaptopurina.

- 4) Inmunosupresores. Se utilizan la mercaptopurina, la azatioprina y el metotrexate en pacientes con brotes refractarios o en el tratamiento de mantenimiento cuando fracasan los aminosalicilatos. La principal desventaja de los dos primeros es que tardan en hacer efecto con una media de 2-3 meses para alcanzar el efecto pleno. La ciclosporina se utiliza por vía intravenosa en brotes severos corticodependientes (pacientes que tras 7-10 días de tratamiento corticoideo intravenoso a 1 mg/kg/día no responden) por su rapidez de acción.
- 5) Terapias biológicas. El infliximab es un anticuerpo monoclonal anti-TNF- α muy útil en la enfermedad de Crohn con patrón inflamatorio o fistuloso refractario a inmunosupresores. En colitis ulcerosa también ha demostrado ser útil en pacientes corticorretractarios. Se administra en infusión intravenosa generalmente a las 0-2-6 semanas y luego cada ocho semanas de mantenimiento. Consigue en ocasiones la curación de la mucosa, disminuir las hospitalizaciones y la necesidad de cirugía. En ocasiones es preciso aumentar las dosis o disminuir el intervalo entre dosis porque el fármaco puede perder efecto por la aparición de anticuerpos anti-infliximab al ser una sustancia biológica por lo tanto con potencial de inmunogenicidad. Parte de eso es debido al origen murino de parte de su molécula (en un 20%).

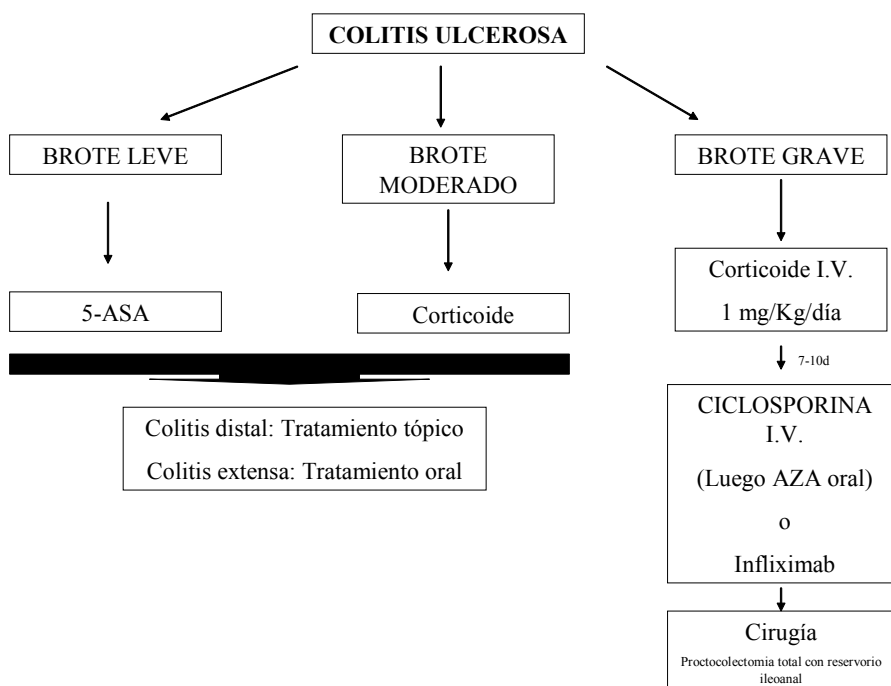
Otro biológico utilizado es el Adalimumab que surge con el propósito de superar esa desventaja del Infliximab siendo un anticuerpo 100% humanizado sin parte murina. Ha demostrado hasta hoy su eficacia en los brotes inflamatorios de Crohn y en la enfermedad perianal. Se administra cada 15 días subcutáneo.

Actualmente se están ensayando otros anti-TNF α y otras terapias biológicas que actúen a otros niveles de la cascada inflamatoria.

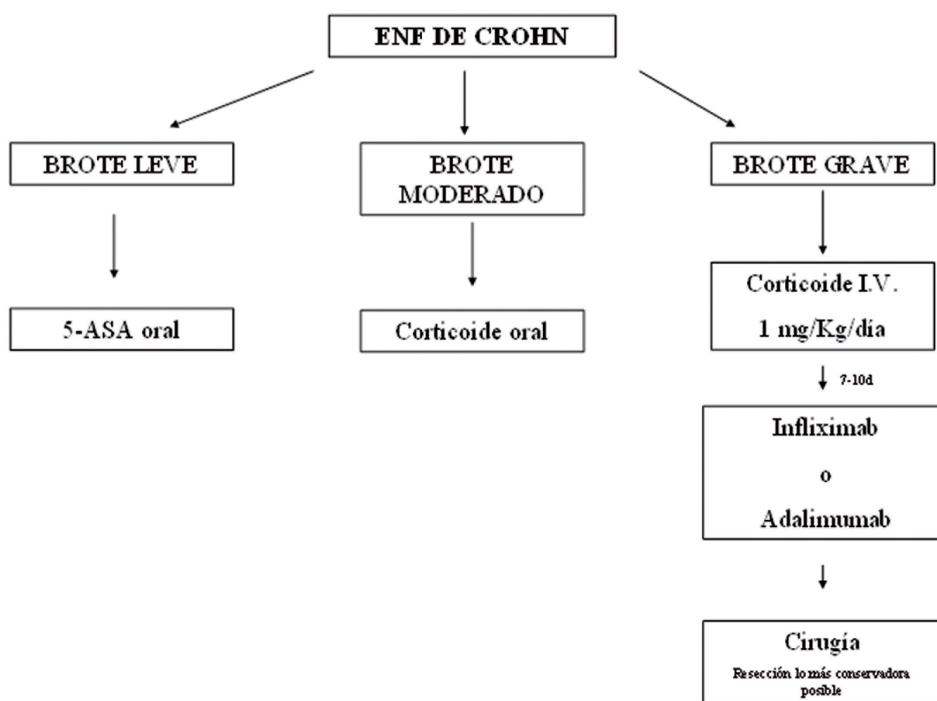
Con los biológicos debe tenerse presente la necesidad de descartar infección por hepatitis B y de tuberculosis latente con mantoux, booster y radiografía de tórax. En caso de detectarse AgHBs

positivo deberá iniciarse tratamiento con antivirales y de mantoux positivo con isoniacida antes de iniciar tratamiento con un biológico.

En los siguientes esquemas se resumen el algoritmo general de tratamiento en cada una de estas 2 patologías:



Tratamiento de la colitis ulcerosa.



Tratamiento de la enfermedad de Crohn.

Tratamiento quirúrgico

En la colitis ulcerosa, la escisión de colon y recto es curativa, puesto que quita todo posible asiento de enfermedad.

Está indicada la cirugía urgente cuando haya perforación o las complicaciones no respondan al tratamiento médico: megacolon tóxico que no cede con antibióticos + corticoides i.v., hemorragia intratable o brote incontrolable. En estos casos se realiza una colectomía total con ileostomía, dejando un muñón rectal cerrado.

Está indicada la cirugía programada cuando haya complicaciones del tratamiento médico, retraso del crecimiento en los niños, complicaciones extraintestinales de difícil control (excepto colangitis y espondilitis), fallo del tratamiento médico o aparición de displasia o cáncer.

Cuando se va a realizar una cirugía programada, para asegurar que la cirugía es curativa, se debe quitar todo posible asiento de enfermedad. La cirugía radical consiste en quitar el colon y el recto, en cuyo caso hay que construir un reservorio ileal que haga las funciones del recto y hacer anastomosis entre dicho reservorio y el ano (proctocolectomía restauradora). Una posible complicación posterior es la inflamación del reservorio (pouchitis). Suele aparecer al menos al mes tras la cirugía y puede cursar con síntomas semejantes a la enfermedad inflamatoria intestinal (diarrea, tenesmo, rectorragia, etc). Se trata con antibióticos y de forma semejante a un brote con corticoides, inmunosupresores o biológicos.

En la enfermedad de Crohn se necesita cirugía con mucha más frecuencia; aproximadamente el 70% de los pacientes con enfermedad de Crohn precisan algún tipo de cirugía a lo largo de su vida y es frecuente que requieran cirugía en más de una ocasión. Estaría indicada cirugía del Crohn en la obstrucción intestinal recurrente (intentar estenoplastia mejor que resección, si es posible), fistulas enteroentéricas complicadas o enterocutáneas, hemorragia intratable, enfermedad refractaria al tratamiento médico o aparición de cáncer.

En el Crohn, la cirugía no va a ser curativa, como ocurría con la colitis ulcerosa. Por ello, hay que ser "conservador en la indicación y en la intervención" porque, de lo contrario, las resecciones generosas repetidas llevan indefectiblemente a un síndrome de intestino corto. Se han desarrollado técnicas conservadoras que se emplean para intentar evitar la resección; es el caso de las estenoplastias (o estricturoplastias), que se utilizan para estenosis cortas.

La enfermedad perianal compleja de la Enfermedad de Crohn requiere de un drenaje adecuado de la sepsis perianal existente (drenaje de abscesos que en ocasiones son ocultos y canalización con sedales laxos de las fístulas). El tratamiento médico asociado incluye progre-

sivamente, según respuesta, el uso de antibióticos como el metronidazol, en caso de no respuesta inmunosupresores y por último biológicos. Si el tratamiento médico fracasa, en algunos casos puede requerir la realización de una colostomía o amputación abdominoperineal.

Los abscesos abdominales se intentan drenar de forma percutánea, en un intento de ser conservador. En ocasiones es necesario hacer un abordaje quirúrgico.

TEMA 32 HEPATITIS

Infección por VHB

El tratamiento de la infección crónica por VHB: la hepatitis en fase replicativa se tratan con el objetivo de conseguir la inhibición de la replicación viral, lo que se demuestra cuando se negativizan el DNA y el Ag HBe. El interferón alfa consigue una respuesta de seroconversión en el 40% de los casos de los pacientes con cepa salvaje (MIR 98-99, 51), habiéndose demostrado una mejoría en la supervivencia y disminución del riesgo de hepatocarcinoma. Esta seroconversión puede acompañarse de una leve hepatitis aguda. Responden mejor el sexo femenino, los pacientes jóvenes, los inmunocompetentes, los que tienen baja carga viral, y los que tienen las transaminasas más elevadas. El uso de interferón alfa pegilado parece ser útil y aumentar la tasa de respuesta en los últimos estudios.

Los pacientes con mutante precore presentan altas tasas de resistencia y reactivación tras el tratamiento con interferón. En estos casos según los últimos consensos de tratamiento, debe emplearse entecavir o tenofovir vía oral por ser eficaces y tener escasos efectos adversos. También está indicada en infección VIH concomitante, hepatopatía descompensada y puede emplearse en algunos casos de fracaso o intolerancia al interferón. Hay pacientes tratados con lamivudina y adefovir (pauta previa) que en caso de desarrollar resistencias deberá valorarse el cambio a estas nuevas pautas.

Historia natural

La infección por el VHB es dinámica con fases replicativas y no replicativas basadas en la interacción entre el virus y el huésped.

- 1) La primera fase se caracteriza por la existencia de INMUNOTOLERANCIA. En el adulto sano, este periodo dura unas cuatro semanas. En contraste, en la infección adquirida en el periodo neonatal, en el cual esta fase se prolonga durante años o décadas. La presencia de HbsAg, HbeAg y altos niveles de DNA VHB son las características de la fase inmunotolerante. Durante

esta fase no suele haber síntomas, las transaminasas suelen ser normales o levemente aumentadas al igual que la lesión histológica lo que implica ausencia de respuesta inmune contra los hepatocitos infectados.

- 2) En la 2ª fase hay una respuesta inmunológica (INMUNOACTIVA O HEPATITIS B CRÓNICA "E" POSITIVA), con liberación de citoquinas, lisis celular directa, y desarrollo de fenómenos inflamatorios, y a nivel clínico se relaciona con una disminución del DNA VHB y aumento de los niveles de transaminasas y actividad histológica. La duración de esta fase es variable entre meses y años. Persiste la secreción de HbeAg pero disminuyen los niveles séricos de DNA viral conforme declina el número de hepatocitos infectados.
- 3) La 3ª fase viene determinada por la capacidad del sistema inmunológico del paciente de lograr una respuesta que elimine las células infectadas, desaparece la secreción de HbeAg, iniciándose la formación de anti-Hbe. La tercera fase de baja replicación viral ocurre después de la conversión de HbeAg al anticuerpo correspondiente. Esta fase es precedida por una marcada disminución del DNA VHB, a niveles no detectables por hibridación, seguida de normalización de las transaminasas y resolución de la necroinflamación. En muchos pacientes el DNA VHB es detectable mediante técnicas de PCR. Esta fase es también denominada como de PORTADOR INACTIVO de HbsAg, y puede durar largo tiempo. Algunos pacientes pueden llegar espontáneamente a negativizar el HbsAg, aparecer positividad al anti-HBs, y el DNA VHB hacerse indetectable por todos los métodos. En cambio algunos pacientes pueden desarrollar otra fase con positividad del anticuerpo y negatividad del HbeAg, y presencia de ADN elevado en suero, debido a la aparición de mutaciones en la región core y pre-core, fase denominada DE REACTIVACIÓN O DE HEPATITIS B CRÓNICA "E" NEGATIVA (fase 4). Esta fase puede cursar con una actividad más o menos mantenida o mediante brotes de actividad necroinflamatoria.

Los pacientes que llegan a ser HbsAg negativos y desarrollan Anti-Hbs son diagnosticados DE HEPATITIS B RESUELTA. Es muy infrecuente en la hepatitis B crónica.

Diagnóstico

Marcadores serológicos de la infección por VHB:

- HbsAg: antígeno de superficie del VHB. Su persistencia más allá de 6 meses indica cronicación de la infección. Indica presencia actual del virus.
- Anti-HBs: anticuerpos frente al antígeno de superficie del VHB. Indican infección pasada con desarrollo de inmunidad.
- HbcAg: antígeno core del VHB. Sólo detectable en los hepatocitos.
- Anti-HBc: anticuerpos frente al antígeno core del VHB.
- IgM anti-HBc: indica infección aguda o reactivación.

IgG anti-HBc: indica infección pasada o presente (contacto previo con el VHB).

- HbeAg: antígeno e del VHB. Su presencia si persiste más allá de la fase aguda es sugestivo de cronicidad con capacidad replicativa del VHB.
- Anti-Hbe: anticuerpo frente al antígeno e del VHB. Marcador de seroconversión y disminución de la infectividad en portadores.

	Ac HBc Ig M	Ac HBc Ig G	Ag HBs	Ac HBs	Ag HBe	Ac HBe	DNA
HEPATITIS AGUDA	+	-	+	-	+	-	+
HEPATITIS AGUDA EN PERIODO VENTANA	+	-	-	-	-	-	+
HEPATITIS B CRÓNICA REPLICATIVA	-	+	+	-	+	-	+
MUTANTE PRE-CORE	-	+	+	-	-	+	+
PORTADOR INACTIVO DE LA HEPATITIS B	-	+	+	-	-	+	=
HEPATITIS B CURADA	-	+	-	±	-	±	-
VACUNACIÓN	-	-	-	+	-	-	-

Tratamiento actual

Las fases descritas en el curso de la infección por el VHB tienen una clara implicación terapéutica. Los tratamientos, de los que disponemos actualmente, han demostrado su eficacia en las fases de hepatitis crónica HbeAg positiva y negativa, pero no demuestran beneficio cuando son administrados bien en fase de inmunotolerancia o en un portador inactivo del VHB.

Existen actualmente en España aprobados para el uso en el tratamiento de la hepatitis crónica B, 6 fármacos: Interferón pegilado alfa 2a (IFNpg), lamivudina (LMV), adefovir dipivoxil (ADV), entecavir (ETV), telbivudina (LdT) y tenofovir (TDV). Los dos últimos fármacos han sido aprobados para su uso en el año 2008 en España.

PECULIARIDADES DE CADA FÁRMACO

Interferón pegilado

Los factores predictivos de respuesta más importantes son:

1. Una concentración sérica elevada de transaminasas.
2. Niveles séricos bajos de ADN viral.
3. Una actividad inflamatoria significativa en la biopsia hepática previos al tratamiento.

La introducción del interferón pegilado en el arsenal terapéutico ha desplazado al interferón estándar en cuanto que ha demostrado obtener mejores resultados, y de cara al paciente la administración es más cómoda (una vez por semana frente a tres veces por semana) lo cual puede redundar en adherencia al tratamiento antiviral. La combinación de interferón pegilado y LMV no ofrece ningún beneficio clínico sobre la monoterapia con IFN pg.

Lamivudina

Análogo de nucleósido.

Ag HBE +: aunque la prolongación del tratamiento se acompaña de un aumento de la respuesta, se ha evidenciado la aparición de resistencias al tratamiento antiviral, detectándose hasta en el 57% de los pacientes a tres años en algún momento durante el tratamiento. La aparición de la cepa mutante YMDD resistente a la LMV se asociaba a una menor probabilidad de seroconversión y pérdida progresiva del beneficio terapéutico obtenido.

Ag HBE -: a pesar de una alta tasa de respuesta durante tratamiento, no ha conseguido respuestas sostenidas significativas (10-15%). Por tanto, el tratamiento en estos pacientes se aconseja como indefinido para mantener la respuesta.

Adefovir Dipixoxilo

Análogo de los nucleótidos. El fármaco tiene riesgo de producir nefrotoxicidad a dosis altas.

Entecavir

El ETV es un análogo de nucleósido que produce una inhibición selectiva de la replicación del VHB. En los estudios clínicos previos a los ensayos clínicos de registro se determinó que producía una significativa disminución del ADN del VHB.

Telbivudina

La LdT es un análogo de nucleósido con perfil de seguridad similar a la lamivudina.

Tenofovir

El Tenofovir disoproxil fumarato es un análogo de nucleótido con actividad contra VHB y HIV. La información inicial de su actividad frente al VHB proviene de su uso en pacientes coinfectados con el VIH, y generalmente de su aplicación en pacientes con resistencia a la LMV dentro de la pauta antirretroviral.

SITUACIONES PECULIARES

Cirrosis hepática

El tratamiento con IFN, estándar o pegilado, no ha sido recomendado en pacientes con cirrosis hepática por el riesgo de descompensación, aún cuando en cirrosis compensadas con función hepática estable podría ser una opción. Debido a esta situación la LMV ha sido el tratamiento de elección, especialmente en pacientes candidatos a trasplante.

La aparición del ADV ha cambiado la situación dada su menor tasa de resistencias y su actividad frente a las cepas resistentes a LMV, si bien hay que tener en consideración que presenta mayor riesgo, aunque bajo, de nefrotoxicidad en este tipo de pacientes, y en los trasplantados hepáticos.

El ETV en pacientes con cirrosis compensada es seguro y eficaz. No existe actualmente información publicada sobre TDV y LdT, aunque no son esperables unos resultados diferentes de lo observado con ETV. En las guías clínicas más actuales se recomienda para pacientes con cirrosis los fármacos más potentes y con mayor barrera genética, TDV y ETV, para evitar el desarrollo de resistencia y/o descompensación por reactivación/persistencia de la actividad vírica.

Pacientes VIH

Se debe introducir dentro de la terapia antirretroviral de alta eficacia (TARGA) dos fármacos que tengan acción sobre ambos virus, siendo las terapias de elección TDV más emtricitabina o más LMV.

En aquellos pacientes que no tuvieran indicación de tratamiento frente al HIV, pero sí para el VHB (entecavir o IFN), habrá que utilizar fármacos antivirales que tengan acción exclusiva frente al VHB y así evitar selección de resistencias que comprometan un posible futuro tratamiento TARGA frente al HIV.

Coinfección por el VHD

IFN, estándar o pegilado, es el único fármaco que se ha mostrado efectivo en suprimir la replicación del VHD. Los tratamientos con análogos de nucleósidos y nucleótidos no han demostrado actividad frente a VHD.

PAUTAS DE TRATAMIENTO

Hbe Ag	ADN – VHB	ALT	Recomendación
+	> 20.000 UI/ml	≤ 2 x LSN	Observar. Baja eficacia tratamientos actuales.
+	> 20.000 UI/ml	> 2 x LSN	Tratamiento primera línea: IFN-peg, TDV, ETV y LdT Objetivo: Seroconversión HbeAg Duración: IFN-peg 48 semanas; TDV, ETV y LdT: hasta conseguir según seroconversión, y si ocurre 6-12 meses como periodo de consolidación
-	> 2.000 UI/ml	> 2 x LSN	Tratamiento primera línea: IFN-peg, TDV, ETV y LdT Objetivo: ADN VHB indetectable por PCR y normalización transaminasas Duración: IFN-peg: 48 semanas; TDV, ETV y LdT: indefinido.
-	> 2.000 UI/ml	< 2 x LSN	Considerar según resultado biopsia hepática
-	< 2.000 UI/ml	Normales	No precisa de tratamiento

Infección por VHC

Diagnóstico de la infección crónica por el VHC

El diagnóstico de la infección crónica por el VHC se basa en la determinación de los anticuerpos contra el VHC mediante técnica de ELISA (3ª generación) y su posterior confirmación con la determinación del ARN del VHC sérico por técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR), en al menos 2 ocasiones separada por al menos 6 meses.

La determinación de indetectabilidad, mediante PCR, del ARN del VHC sérico, en al menos dos ocasiones, en pacientes con serología positiva, descarta la existencia de una infección activa.

Diagnóstico histológico de la infección crónica por el VHC

Biopsia hepática: la obtención de una muestra de tejido hepático previo al tratamiento se debe realizar en cuanto que informa del pronóstico y probabilidad de respuesta al tratamiento antiviral, a la vez que también puede ayudar a descartar otras enfermedades. Su realización es muy recomendable, e incluso obligatoria (según la ficha técnica aprobada para los fármacos implicados en el tratamiento antiviral), dada la cantidad de información que aporta y su valor en determinar la necesidad de tratamiento antiviral. Dicha biopsia se recomienda:

Previa al tratamiento: dentro de los 12 meses anteriores.

Posterior al tratamiento: la realización de una biopsia hepática tras terminar el tratamiento aporta una valoración completa de la respuesta del paciente. Esta segunda biopsia no es imprescindible y debieran haber pasado al menos 12 meses desde el fin del tratamiento para poder valorar la respuesta a nivel histológico.

Mecanismos de transmisión

Transmisión parenteral

Se debe informar al paciente que esta es la vía predominante de transmisión, y que debe guardar unas estrictas normas de uso personal de su material de higiene y aseo.

Transmisión materno-fetal

La infección del neonato por vía vertical es inferior al 5%, siendo los factores relacionados la carga viral de la madre y la coinfección por el VIH.

Relaciones sexuales

Transmisión menor al 3% (debe tenerse en cuenta el número de parejas, antecedentes de enfermedad sexual, conducta homosexual, larga convivencia, elevada carga viral y presencia de HIV). En situación de parejas hetero-

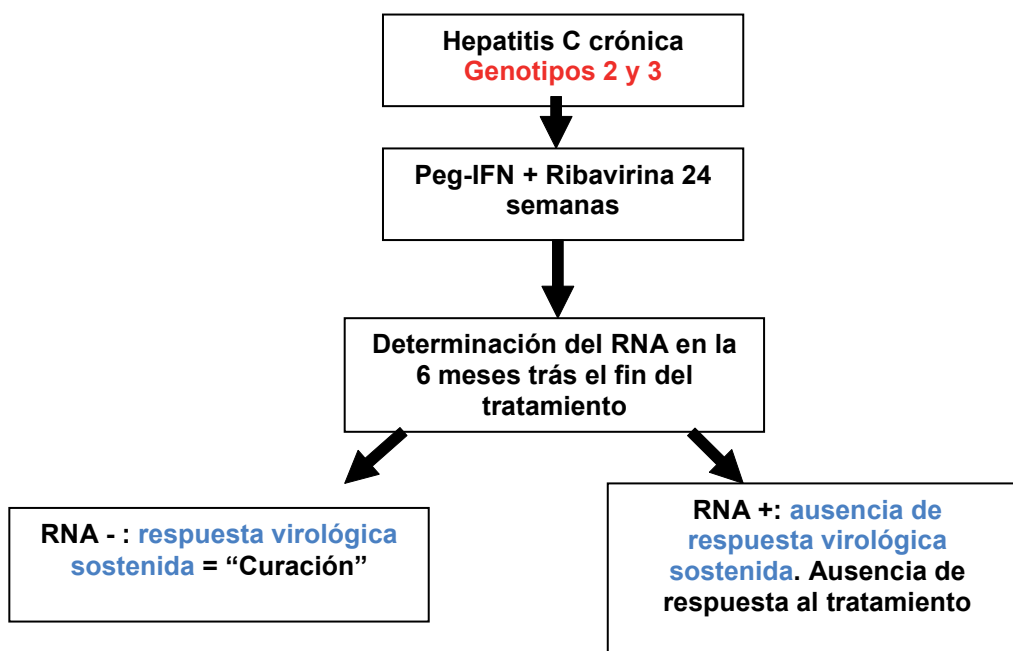
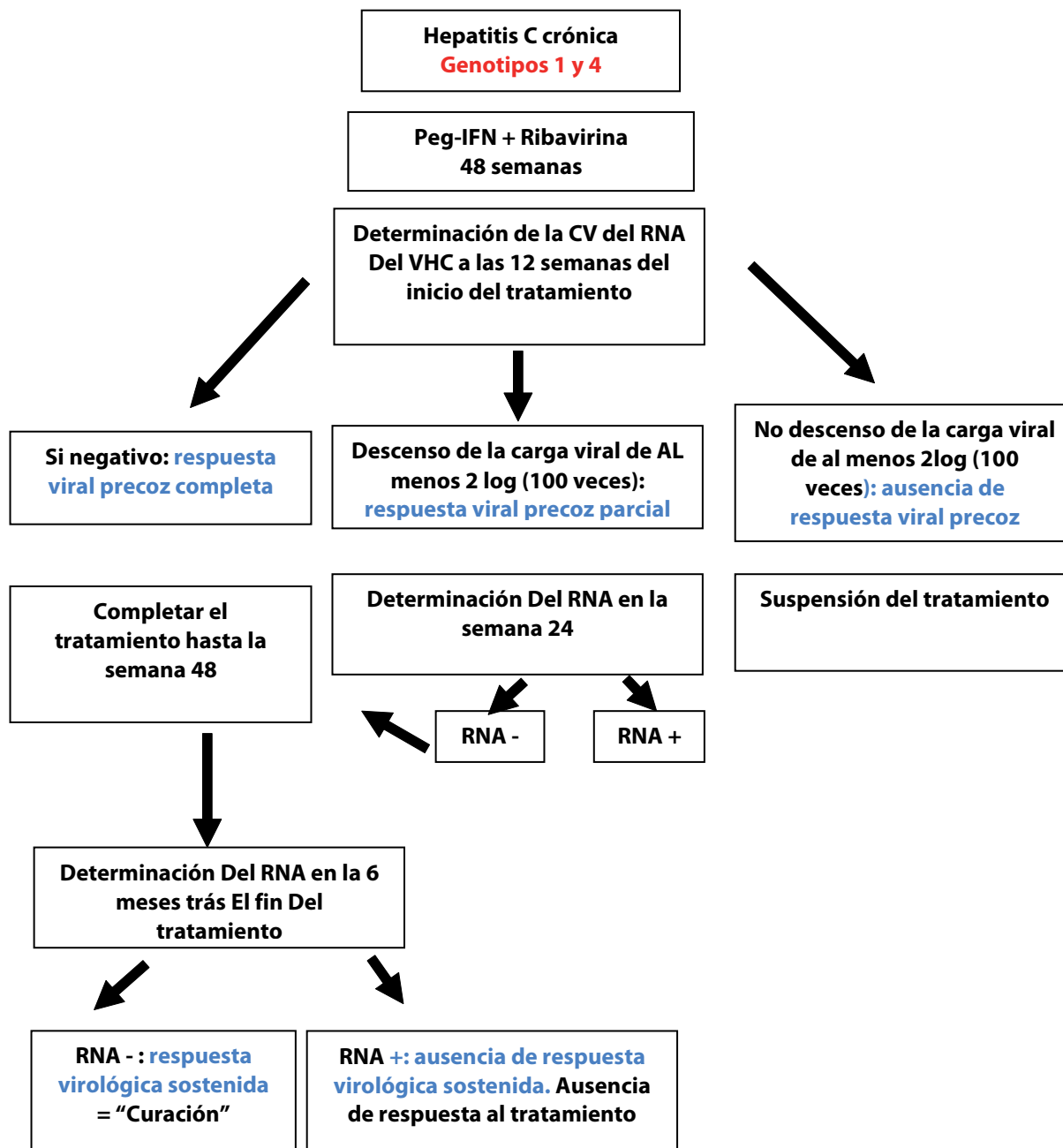
sexuales estables la transmisión es prácticamente nula, si no existe otra vía probable de contagio. Por tanto, no se recomienda la utilización de métodos de barrera.

Vacunaciones

Se aconseja vacunación frente a los virus de la hepatitis A y B: Se debe determinar, en pacientes nunca vacunados, la situación inmunológica para estos virus y si no existe evidencia serológica de contacto previo su vacunación. Una hepatitis aguda por estos virus en un paciente afecto de una hepatitis crónica por VHC incrementa el riesgo de una hepatitis aguda grave.

Interpretación de la serología VHC

Ac VHC	RNA VHC	Interpretación
+	+	Infección aguda o crónica por VHC (dependerá del contexto clínico)
+	-	Resolución o falso positivo del test de <i>screening</i>
-	+	Infección aguda muy precoz (no ha dado tiempo a la síntesis de anticuerpos).
-	-	Ausencia de infección



ENDOCRINOLOGÍA

HIPERPROLACTINEMIA Y EMBARAZO

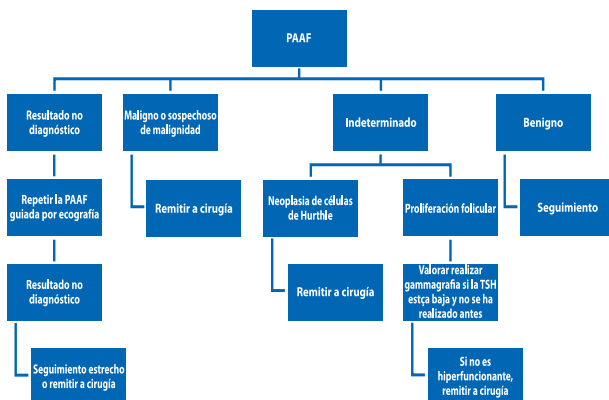
Las cifras de prolactina durante la gestación no son útiles para valorar el crecimiento de los prolactinomas, por lo que una cifra de la prolactina superior a 400 no es indicación de reintroducir la bromocriptina. Para valorar el posible crecimiento de un microprolactinoma durante la gestación es suficiente con interrogar a la paciente por la existencia de alteraciones visuales y cefalea, mientras que en los macroprolactinomas, además de lo anterior se solicita campimetría de forma trimestral.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE GRAVES Y GESTACIÓN

En los últimos meses se ha observado la relación entre la administración de propiltiouracilo y la existencia de fallo hepático fulminante. Como aún no se ha descartado con seguridad la asociación entre la administración de metimazol con la existencia de aplasia cutis y atresia coanal en el feto, las recomendaciones actuales sugieren que se administre propiltiouracilo en el primer trimestre de la gestación, y posteriormente, si se precisa, se sustituya por metimazol. En pacientes con debut de enfermedad de Graves en la infancia o edad adulta, el antitiroideo de elección es el metimazol.

MANEJO DEL NÓDULO TIROIDEO

Según el consenso publicado por la American Thyroid Association (ATA) en 2009, el nuevo algoritmo de evaluación del paciente con patología nodular tiroidea en función del resultado de la PAAF, es el siguiente: (Thyroid 2010; 19: 1167-1214-Modificado).



SÍNDROME DE CUSHING

La elevación del cortisol libre urinario cuatro veces por encima del límite superior de la normalidad, es diagnóstico del síndrome de Cushing.

INCIDENTALOMA SUPRARRENAL

La prueba de despistaje de elección para el síndrome de Cushing en el incidentaloma suprarrenal es el test de supresión con 1 mg de dexametasona. No se debe emplear el cortisol libre urinario de 24 horas.

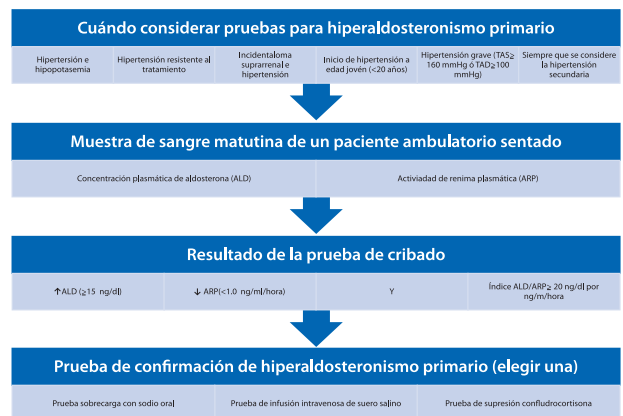
Existe una modificación en cuanto a la indicación de cirugía en el manejo del incidentaloma suprarrenal. Aquellos tumores que presentan un tamaño inferior a 4 cm, se vigilan mediante la realización de TAC abdominal de forma periódica, mientras que aquellos superiores o iguales a 4 cm, deben ser remitidos a cirugía, para la realización de suprarrenalectomía unilateral.

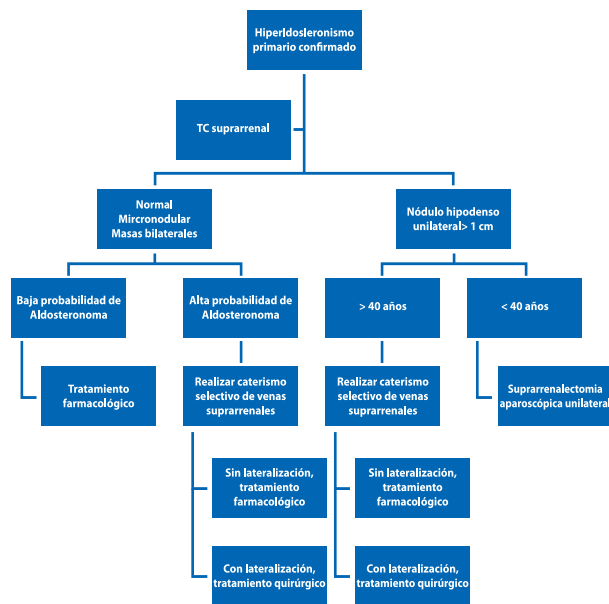
HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO

El manejo diagnóstico y terapéutico del hiperaldosteronismo primario, se refleja en el siguiente esquema: (Williams Tratado de Endocrinología. 11ª edición-2009)

En general, los pacientes con aldosteronoma tienen hipertensión más grave, hipopotasemia más frecuente, concentraciones de aldosterona más elevadas (> 25 ng/dl) y son más jóvenes (< 50 años) que los pacientes con hiperaldosteronismo idiopático.

Se debe señalar, que en un reciente consenso, se considera obligatorio la realización de un cateterismo de las venas suprarrenales antes de la cirugía, para distinguir entre la existencia de adenoma o hiperplasia suprarrenal productora de aldosterona. Se considera la existencia de adenoma secretor de aldosterona si el gradiente entre ambas venas suprarrenales es superior a 2, o superior a 4 en caso de estimulación simultánea con ACTH. De todas formas, esta técnica es difícil de realizar y no está disponible en todos los hospitales.





DIAGNÓSTICO DE DIABETES (Diabetes Care 2010; 33: S11-S61)

Durante décadas, el diagnóstico de diabetes se ha basado en el uso de la glucemia plasmática en ayunas y tras sobrecarga oral de glucosa. La American Diabetes Association (ADA) no recomendaba el uso de la HbA1c para el diagnóstico de diabetes debido a la falta de estandarización en su determinación, sin embargo, la determinación de HbA1c realizada siguiendo el método de laboratorio del estudio DCCT permite suficiente estandarización para que ésta pueda ser utilizada como prueba de diagnóstico.

- HbA1c $\geq 6,5\%$. La determinación debe realizarse utilizando un método de laboratorio estandarizado según DCCT.*
- Glucosa plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dl. Se considera en ayunas a la determinación realizada tras un ayuno de al menos 8 horas.*
- Glucosa plasmática ≥ 200 mg/dl a las 2 horas de una sobrecarga oral de glucosa. Esta prueba debe realizarse siguiendo las recomendaciones de la OMS, utilizando 75 g de glucosa disuelta en agua.*
- Pacientes con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis hiperglucémica y una determinación de glucosa plasmática ≥ 200 mg/dl.

*En ausencia de hiperglucemia inequívoca, los criterios 1-3 deberían ser confirmados repitiendo una de las pruebas de diagnóstico.

CATEGORÍAS CON INCREMENTO DEL RIESGO DE DIABETES (Diabetes Care 2010; 33: S11-S61)

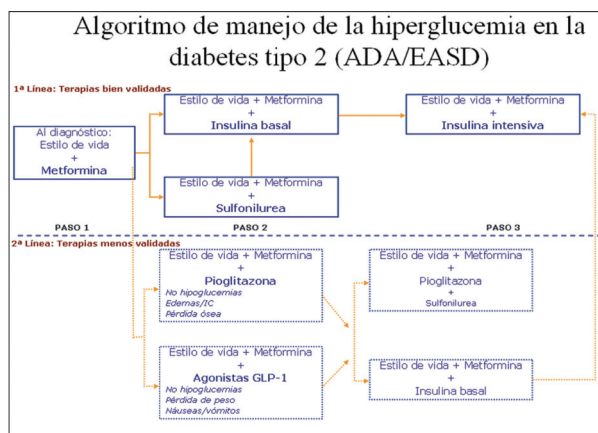
Las siguientes pruebas constituyen una situación de riesgo de diabetes y de enfermedad cardiovascular. En

estos casos el riesgo es continuo, de tal manera que el riesgo será bajo en el límite bajo y será muy alto cuando el valor está en el límite alto.

- Glucosa plasmática en ayunas entre 100-125 mg/dl
- Glucosa plasmática a las 2 horas de una sobrecarga oral de glucosa entre 140 y 199 mg/dl
- HbA1c entre 5,7 y 6,4%

ALGORITMO DE TRATAMIENTO DE LA DIABETES TIPO 2 (Diabetes Care 2009; 32: 193-203)

A principios de 2009, se revisó el tratamiento escalonado de la diabetes mellitus tipo 2. En primer lugar, debemos destacar el tratamiento con metformina si no existe contraindicación como primer paso terapéutico, junto a las medidas en los estilos de vida. Si el paciente presenta mal control glucémico ($HbA1c \geq 7\%$), el actual algoritmo diferencia entre las terapias que cuenta con un mayor soporte científico y las que cuentan con un menor soporte científico, ajustando el tratamiento a las condiciones individuales de cada paciente como puede verse en la figura adjunta.



NUEVOS TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS EN DIABETES TIPO 2. HORMONAS INCRETINAS E INCRETIN-MIMÉTICOS

- Hormonas incretinas:
 - Son hormonas intestinales segregadas en respuesta a la ingesta de nutrientes que aumentan la secreción de insulina y reducen la secreción de glucagón tras la ingesta. El efecto incretina es responsable de aproximadamente el 60% de la liberación total de insulina después de una comida.
- Se han identificado dos incretinas principales responsables del efecto incretina:
 - Péptido 1 similar al glucagón (GLP-1.)
 - Polipéptido insulínico dependiente (GIP).
- Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tienen una disminución de la secreción de GLP-1 endógena y el

tratamiento con GLP-1 mejora su control glucémico al incrementar la secreción de insulina y reducir la de glucagón de una manera dependiente de la glucosa del medio.

- El GLP-1 se inactiva rápidamente por la DPP-IV (dipeptidil peptidasa tipo 4), por lo que se han desarrollado dos líneas de fármacos basados en el efecto incretina:
 1. Fármacos incretina-miméticos: actualmente se haya comercializado exenatide (fármaco agonista de GLP-1), el cual es resistente a la degradación por la DPP-IV y, por tanto, tiene mayor vida media. Exenatide se administra de manera s.c. dos veces al día y entre sus principales ventajas se encuentra la asociación con pérdida de peso significativa y un menor riesgo de hipoglucemia que con otros tratamientos. Actualmente están pendientes de comercialización otros fármacos basados en este mismo mecanismo (liraglutide-análogo de GLP-1). Sus efectos secundarios más habituales son las náuseas, vómitos y dolor abdominal.
 2. Fármacos inhibidores de la DPP-IV: se encuentran comercializados sitagliptina y vildagliptina. Estos fármacos no fueron incluidos en el algoritmo terapéutico de la ADA por tener datos clínicos limitados. Se administran v.o. y entre sus principales ventajas se encuentran el bajo riesgo de hipoglucemias y la presencia de un efecto neutro en el peso.

OBJETIVOS DE CONTROL GLUCÉMICO EN ADULTOS* (*Diabetes Care 2010; 33: S11-S61*)

- HbA1c: <7%.
- Glucemia plasmática en sangre capilar: 70-130 mg/dl.
- Pico de glucemia postprandial en sangre capilar: <180 mg/dl.
- La HbA1c constituye el objetivo prioritario de control glucémico.
- Los objetivos deben ser individualizados en función de:
 - Duración de la diabetes.
 - Expectativa de vida.
 - Comorbilidades asociadas.
 - Complicaciones microvasculares o macrovasculares establecidas.
 - Hipoglucemias inadvertidas.
 - Consideraciones individuales del pacientes.

*En niños, los objetivos son menos estrictos.

ANTIDIABÉTICOS ORALES

- Todos los fármacos indicados en la diabetes tipo 2 pueden asociarse actualmente según ficha técnica publicada por la Agencia Española de Medicamen-

tos y Productos Sanitarios (febrero del 2010) junto a insulina, con la excepción de:

1. Rosiglitazona: en ficha técnica se especifica que en los ensayos clínicos se ha observado una incidencia mayor de insuficiencia cardiaca cuando se utiliza rosiglitazona en combinación con insulina. Sólo en circunstancias excepcionales y bajo un control estricto se puede tratar con insulina a pacientes que ya estén tomando rosiglitazona.
2. Exenatide y vildagliptina: en ficha técnica se recoge que no deben ser utilizados como un sustituto de la insulina en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que la requieran, pero no existe contraindicación absoluta descrita.

INSULINA

La insulina inhalada fue retirada por problemas en su comercialización.

ANTIAGREGACIÓN EN LA DIABETES MELLITUS (*Diabetes Care 2010; 33: S11-S61*)

Debe valorarse el tratamiento con dosis bajas de AAS (75-162 mg/día) como prevención primaria en aquellos pacientes con diabetes tipo 1 o tipo 2 con un riesgo cardiovascular aumentado (mayor del 10% a 10 años). Esto incluiría a la mayoría de varones > 50 años de edad y a la mayoría de las mujeres > 60 años de edad que presenten otro factor de riesgo cardiovascular añadido (antecedentes de cardiopatía isquémica precoz, hipertensión arterial, fumadores, dislipemia o microalbuminuria).

El uso de AAS en dosis bajas (75-162 mg/día) está claramente indicado como estrategia de prevención secundaria en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 ó tipo 2 que presenten enfermedad cardiovascular.

CRITERIOS QUIRÚRGICOS DEL HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

Los criterios quirúrgicos actuales del hiperparatiroidismo primario, establecidos por el Third International Workshop (2008) son los siguientes:

- Edad inferior a 50 años.
- Edad superior a 50 años si cumple alguno de los siguientes:
 - Calcio sérico superior a 11.5 mg/dL (1mg/dL por encima del límite superior de la normalidad).
 - Aclaramiento de creatinina inferior a 60 mL/min.
 - Densitometría con T-score < - 2.5.
 - Nefrolitiasis.
 - Historia de hipercalcemia potencialmente letal, enfermedad neuromuscular grave o fracturas.

Como se observa ha sido modificada la forma de valorar la función renal, y ha desaparecido como criterio quirúrgico la calciuria superior a 400 mg/día

TRATAMIENTO DE LA HIPERCALCEMIA AGUDA

Son de primera elección los bifosfonatos IV, como se comenta en el capítulo del manual correspondiente, siendo de todos ellos el de primera elección en ácido zoledrónico IV, dado que es el más eficaz de todos los bifosfonatos disponibles para esta indicación en la actualidad. El ácido zoledrónico proporciona normalización más rápida y efectiva del calcio sérico y respuesta de mayor duración, motivo por el cual es considerado (en la dosis recomendada de 4 mg IV en monodosis) el nuevo tratamiento estándar para la hipercalcemia aguda tumoral.

OBESIDAD

En la actualidad, únicamente el orlistat se encuentra comercializado como tratamiento farmacológico de la obesidad. Tanto el rimonabant como la sibutramina han sido retirados, por sus efectos secundarios, consistentes en un aumento de riesgo cardiovascular y cuadros depresivos graves, respectivamente.

DISLIPEMIAS

Recientemente ha sido comercializada en España la rosuvastatina, que dentro de este grupo farmacológico es el que produce un mayor descenso en las cifras de LDL-colesterol.

ESTADÍSTICA Y EPIDEMIOLOGÍA

ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

En ocasiones, para saber si por ejemplo un fármaco es mejor que otro necesitamos conocer la idea dinámica de cómo fallecen los pacientes incluidos en uno u otro grupo de tratamiento a lo largo del tiempo. Es decir, no sólo importa si fallecen o no, si no el tiempo en el que se produce el evento. Esta idea es extrapolable a otras situaciones como por ejemplo, tiempo hasta que se produce la curación, tiempo hasta que desaparecen los síntomas... (MIR 07-07, 196). Uno de los análisis estadísticos más frecuentemente empleados es el de Kaplan-Meier. La característica distintiva del análisis con este método es que la proporción acumulada que sobrevive se calcula para el tiempo de supervivencia individual de cada paciente. Para saber si hay diferencias en el tiempo en el que se produce el evento para los dos grupos de tratamiento hay que usar test específicos para tal fin como son el test de Breslow o el Logrank.

SESGO DE CLASIFICACIÓN NO DIFERENCIAL

Hace que medida de asociación tienda a 1 (MIR 07-07, pregunta 201)

ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA

Los estudios de bioequivalencia son ensayos clínicos, en los que su objetivo es la demostración de la similitud en biodisponibilidad de dos formulaciones de un mismo principio activo a partir de la comparación de sus características farmacocinéticas. En la mayoría de los casos, el diseño de los estudios de bioequivalencia es el de un ensayo clínico cruzado y con asignación aleatoria de dos secuencias de tratamiento. Con el fin de reducir la variabilidad de la muestra se suelen elegir para participar en el estudio voluntarios sanos (no persiguen por tanto comparar la eficacia de dos formas de tratamiento (MIR 07-08, preg 213)), dependiendo el tamaño de la muestra de la variabilidad interindividual (diferente farmacocinética para cada sujeto) que se haya observado en estudios piloto previos. La demostración de bioequivalencia se obtiene mediante la comparación de los perfiles farmacocinéticos de los fármacos estudiados. Para ello, después de la administración de cada formulación es necesario saber qué cantidad del fármaco existe en el organismo y cómo va cambiando a lo largo del tiempo. El procedimiento más habitual consiste en la obtención de sucesivas de muestras de sangre. Es mucho menos frecuente que sea necesaria la determinación del fármaco en orina u otras muestras biológicas.

ESTUDIOS DE NO INFERIORIDAD

Habitualmente los ensayos clínicos se realizan con el fin de demostrar la superioridad de un fármaco con respecto a otro. Sin embargo puede ser útil demostrar que dos fármacos son al menos igualmente eficaces, con lo cual podremos usar por ejemplo el más barato. Se denomina equivalente terapéutico a un fármaco diferente en su estructura química del original, pero del que se espera un efecto terapéutico y un perfil de efectos adversos similares cuando se administra a un paciente. (MIR 09-10;188 v.1)

La equivalencia terapéutica se define a partir de los estudios de no-inferioridad. En estos estudios es importante tener en cuenta dos aspectos:

1. Valor delta. Es la máxima diferencia clínica que se acepta para definir dos tratamientos como equivalentes, que es diferente para cada tipo de fármaco analizado. Habitualmente se considera un 25-50% de las diferencias detectadas en estudios de superioridad previos.
2. Análisis de las variables. El análisis que suele realizarse es "por protocolo". Este análisis permite aumentar las diferencias entre los tratamientos, lo que dificulta poder concluir que dos tratamientos son equivalentes, manteniendo la posición más cauta en la interpretación de los resultados.

(MIR 08-09, preg 204, v. 4) (MIR 03-04, 139)

FASES DEL ENSAYO CLÍNICO

Los estudios de Fase I constituyen el primer paso en la investigación de una sustancia o medicamento en el hombre y se limitan al terrero experimental y/o a sus efectos farmacocinéticos y farmacodinámicos. Los efectos que se analiza es la toxicidad. Su objetivo fundamental es obtener la máxima información mediante la mínima exposición. Suelen ser EC abiertos, no aleatorizados y muchas veces no comparativos.

La Fase II suele realizarse en pacientes que padecen la enfermedad o entidad clínica de interés, estables, con pocos o ningún fármaco asociado y con número limitado de pacientes. Su principal objetivo será conocer la dosis que consigue el mejor perfil riesgo/beneficio y la eficacia piloto. Generalmente estos EC son controlados y con asignación aleatoria del tratamiento. Algunas clasificaciones distinguen a su vez una fase IIa (estudios piloto realizados en pocos pacientes, con criterios de inclusión/exclusión más estrictos) y una fase IIb (que evalúa la eficacia y la seguridad en un mayor número de pacientes y representa una demostración más rigurosa de la eficacia del nuevo compuesto). (MIR 09-10, 185, versión1).

Los EC de Fase III están destinados a evaluar la seguridad y eficacia del tratamiento experimental inten-

tando reproducir las condiciones de uso habituales y considerando las alternativas terapéuticas disponibles en la indicación estudiada. Lo ideal es comparar frente al mejor tratamiento, a la mejor alternativa existente. Se realizan en un mayor grupo de pacientes (varias decenas a miles), seleccionados con unos criterios de inclusión/exclusión más laxos, que normalmente se encuentran polimedcados y nos permitan hacer una extrapolación de los resultados al resto de la población (validez externa). Podemos a su vez distinguir las fases IIIa y b. La Fase IIIa incluye EC que se llevan a cabo una vez determinada la eficacia terapéutica, pero antes de ser enviada a las Autoridades Reguladoras la solicitud de aplicación del nuevo compuesto, y constituyen la evidencia de efectividad terapéutica que se exige para la tramitación del expediente del nuevo compuesto. Con frecuencia son considerados como *pivotal trials*. La Fase IIIb incluye estudios que se realizan una vez aceptada la tramitación y antes de la aprobación y comercialización del nuevo compuesto.

La Fase IV constituye la ampliación de conocimiento sobre la eficacia del fármaco durante su uso prolongado una vez obtenida la aprobación para la comercialización, además de las reacciones adversas que ocurren con el uso del tratamiento a largo plazo, la información sobre datos comparativos, las interacciones medicamentosas, la acción del fármaco en poblaciones especiales: niños, ancianos, gestantes, renales o hepatópatas, eficacia en nuevas indicaciones...

Ensayo clínico de tamaño único

El ensayo clínico de n:1 consiste en modificar el tratamiento de una enfermedad de un paciente a lo largo de una serie determinada de períodos de tiempo. El fin

del estudio es confirmar la eficacia o no del tratamiento en un único paciente.

Como en este caso hay un único paciente, no podemos compararlo con otros, por lo que aquí se comparan períodos de tratamiento para el mismo paciente. Por ejemplo, el paciente Luis García recibe durante un tiempo el tratamiento A y luego el B. Es decir, en un ensayo n:1, la unidad experimental es el periodo de tratamiento y no el paciente. Comparamos la eficacia en el señor Luis del tratamiento A frente al tratamiento B. Por supuesto, la secuencia de tratamientos puede hacerse al azar y con técnicas de enmascaramiento.

El ensayo clínico nº 1 es muy útil para:

1. Evaluar el tratamiento sintomático en enfermedades en las que no se haya encontrado una intervención eficaz en ensayos convencionales, como por ejemplo en enfermedades raras.
2. En aquellas situaciones en las que haya una gran variabilidad interindividual en la respuesta al tratamiento, como por ejemplo tratamiento con dicumarínicos.
3. Tratamiento sintomático de enfermedades con importante componente subjetivo, como por ejemplo migrañas, dolores articulares en la artrosis, fibromialgia...

Es necesario que la condición estudiada sea crónica, con síntomas repetidos pero reversibles y con respuesta al tratamiento evaluable por el paciente (por ejemplo, cefalea tensional). Se evalúa por tanto un tratamiento sintomático y no curativo.

Por las características del estudio es evidente que las conclusiones obtenidas no son generalizables a todos los pacientes con la misma enfermedad o síntoma.

FÁRMACO	Etidronato	Alendronato	Risedronato	Ibandronato	Zoledronato	Pamidronato
VÍA DE ADMON.	Oral	Oral	Oral	Oral	IV	IV
FRECUENCIA DE ADMON.	Diaria (pero dar de forma intermitente/cíclica)	Diario o semanal	Diario o semanal	Mensual	Variable	Variable
INDICACIONES	OP, Paget (poco usado por ser el más antiguo)	OP	OP, Paget	OP	OP, Paget, Metástasis óseas, Hipercalcemia tumoral	Paget, Mts óseas, Hipercalcemia tumoral
EFFECTOS SECUNDARIOS	Osteomalacia (en admón. de forma continuada) Molestias GI	*1, *3	*1, *3	*1, *3	*1, *2	*1, *2

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICA

TEMA 8

8.6. INFECCIONES VIRALES

INFECCIÓN POR PAPILOMAVIRUS (HPV)

Se trata de un Papoviridae, que es un DNA-virus, del cual se reconocen más de 150 tipos virales. El contagio por HPV se produce a través de microtraumatismos a través del coito con una persona infectada, a través del canal del parto, o por medio de fómites, con un periodo de incubación de 2-3 meses de promedio (oscilando de 1 a 8 meses); constituye la infección de transmisión sexual más común (ITS), siendo la prevalencia de un 10,4% de media en mujeres asintomáticas, con cifras más altas (22%) en mujeres jóvenes (20 años); en varones la prevalencia es menor, con cifras máximas en la cuarta década de la vida. 9 meses después de la respuesta inmunitaria puede producirse bien una remisión o bien una infección persistente. Se estima que sólo un 1% de los portadores de HPV tiene infección clínica. Por tanto, gráficamente podemos decir que la infección clínica es la punta visible de un iceberg.

Los factores favorecedores de dicha infección son la promiscuidad sexual, la inmunosupresión (tanto por quimioterapia como por HIV), corticoides, gestación y tabaco. Los distintos tipos virales se dividen en 2 grupos, de bajo riesgo oncológico (los más frecuentes los tipos 6 y 11), y de alto riesgo oncológico (los más frecuente los tipos 16 y 18, que aparecen en el 70% de los carcinomas de cérvix). Se ha demostrado que en el 99,7% de los tumores de cérvix hay ADN de HPV (la infección por HPV es causa necesaria, pero no suficiente para el cáncer de cérvix). En las lesiones invasoras, el ADN viral está frecuentemente integrado en los cromosomas de las células neoplásicas, a diferencia de las lesiones intraepiteliales de bajo grado (cambios por HPV y displasia leve), en las que se encuentra a menudo de forma episómica extracromosómico (MIR 08-09, 243).

TABLA. Clasificación epidemiológica de los tipos de HPV

GRUPO	TIPOS DE HPV
Tipos de alto riesgo oncológico (HPV-AR)	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82
Tipos de bajo riesgo oncológico (HPV-BR)	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81

- La detección de HPV-AR es útil en:
- Prevención secundaria en combinación con la citología o como prueba única para la detección de lesiones precancerosas del cáncer de cuello.
 - Selección de las mujeres con citologías que presentan alteraciones menores que requieren reevaluación para diagnóstico y eventual tratamiento.
 - Prueba de seguimiento en la mujeres tratadas por SIL de alto grado, para así poder predecir las posibilidades de curación o recidiva.

CLÍNICA

Podemos encontrar varios tipos de infección y de lesiones:

- Infección latente: DNA viral positivo sin ningún tipo de lesión cito-histológica.
- Infección subclínica: lesiones colposcópicas aceto-blancas (leucoplasias) y displasia.
- Infección clínica: verrugas o condilomas genitales son las lesiones más frecuentes del aparato genital externo. Consisten en lesiones exofíticas vulvares y perianales pruriginosas de consistencia blanda y de coloración grisácea o rosada. Los genotipos más frecuentemente implicados son HPV-6 y HPV-11.

DIAGNÓSTICO

De visu se observan las típicas lesiones cerebriformes (condilomas). En la citología encontramos coilocitos (célula epitelial con núcleo engrosado, hiperromático y halo o vacuolización perinuclear). Con la colposcopia se observan zonas de leucoplasia, tras la aplicación de ácido acético, que debemos biopsiar. El estudio virológico se puede realizar en cortes tisulares (PCR o hibridación in situ) o sobre extensiones citológicas (PCR, hibridación in situ o captura de híbridos).

TRATAMIENTO

El tratamiento de los condilomas depende de la localización y extensión, siendo su objetivo casi siempre estético ya que la infección permanecerá latente.

- Tratamiento médico:
 - Ácido tricloroacético: a concentraciones del 85%, una aplicación semanal. Remisiones del 30%. Es el tratamiento médico de elección en embarazadas.
 - Podofilotoxina al 0,5%. Tres aplicaciones semanales durante seis semanas. Remisiones del 70%.
 - Imiquimod al 5%, tres aplicaciones semanales un máximo de 16 semanas. Remisiones del 60-70%.
 - 5-fluoracilo.
- Tratamiento quirúrgico: extirpación quirúrgica, electrodiatermia, crioterapia, láser de CO₂.

El tratamiento de las displasias se desarrolla en el subtema 12.4.

PROFILAXIS

Actualmente hay comercializadas dos vacunas (bivalente y tetravalente) para prevenir la infección por HPV, compuestas por partículas similares al virus (VLP, virus-like-particle), producidas mediante clonación del gen principal de la cápside viral (L1) de los distintos tipos de HPV; por lo tanto, estas vacunas no son infecciosas ni oncogénicas, dado que no poseen ADN. La vacuna bivalente confiere protección frente a los tipos 16 y 18, por tanto está destinada a reducir las displasias y cánceres de cérvix producidos por estos tipos, no protegería frente a condilomas. La vacuna tetravalente confiere protección frente a los tipos 6, 11, 16 y 18, por tanto protege frente a condilomas, displasias y cánceres de cérvix de dichos tipos; la administración de ambas es intramuscular. La administración de la vacuna se inicia a los 14 años en España (antes del inicio de las relaciones sexuales, siendo el rango 9-14 años el más recomendable), aunque se puede vacunar a mujeres de mayor edad. La vacuna se puede administrar a mujeres con citología anormal o PCR-HPV positiva o condilomas, a sabiendas que la efectividad no está demostrada (y sólo protegería frente a los otros tipos de HPV). La vacunación en varones está todavía en estudio, sugiriendo una menor transmisión a mujeres y disminución del carcinoma anogenital.

Las diferencias entre ambas vacunas, además de que una de ellas contiene dos tipos más, reside en el adyuvante, siendo el causante de que tengan inmunogenicidades diferentes, y produzcan diferentes niveles de anticuerpos una y otra. Esto hace que las vacunas sigan en estudio, así sabremos si en un futuro se necesitarán dosis de recuerdo cada cierto número de años. Las mujeres vacunadas con la vacuna bivalente presentan una protección cruzada contra los tipos 45 y 31.

Las vacunas han demostrado ser seguras, inmunógenas y muy eficaces para la prevención de la infección, del CIN 2/3 y el adenocarcinoma *in situ* producidos por los tipos virales incluidos en la vacuna; también serían eficaces para la prevención de verrugas genitales y otras lesiones genitales externas como el VaIN y el VIN (MIR 07-08, 219). La reducción del impacto del cáncer de cérvix en la población vacunada, no se verá hasta dentro de 25-30 años, debido al periodo de incubación tan largo de esta patología. No obstante, no puede detenerse el cribado de lesiones precancerosas al introducir esta vacuna, dado que no protege frente a todos los tipos de HPV aunque sí podría cambiar las estrategias de *screening* del cáncer de cérvix, siendo la prueba clave la detección de HPV, en lugar de la citología cervicovaginal hasta ahora, quedando relegada esta última a pacientes con HPV+.

TEMA 11. CÁNCER DE VULVA

11.6. Estadificación

Ver tabla 4, estadificación del cáncer de vulva.

Estadio I	Tumor confinado a la vulva	
	IA	Lesiones \leq 2cm, confinadas a la vulva o periné, con invasión estroma $<$ 1mm, sin metástasis ganglionares
IB	Lesiones $>$ 2cm o con invasión estroma $>$ 1mm, confinadas a la vulva o periné, sin metástasis ganglionares	
Estadio II	Tumor de cualquier tamaño con afectación de 1/3 inferior uretra, 1/3 inferior vagina o ano, sin metástasis ganglionares	
Estadio III	Tumor de cualquier tamaño con afectación de 1/3 inferior uretra, 1/3 inferior vagina o ano, con metástasis ganglionares	
	IIIA	(1) 1 metástasis ganglionar (\geq 5mm) (2) 1-2 metástasis ganglionares ($<$ 5mm)
	IIIB	(1) 2 o más metástasis ganglionares (\geq 5mm) (2) 3 o más metástasis ganglionares ($<$ 5mm)
IIIC	Con ganglios positivos con extensión extracapsular	
Estadio IV	Tumor invade 2/3 superiores vagina o 2/3 superiores uretra o estructuras distantes	
	IVA	(1) Tumor invade uretra superior y/o mucosa vaginal, mucosa vesical, mucosa rectal o está fijo a pelvis ósea (2) Ganglios inguino-femorales fijos o ulcerados
IVB	Cualquier metástasis a distancia, incluyendo ganglios linfáticos pélvicos	

TEMA 13. CARCINOMA INVASOR DE CUELLO

13. 6. Estadificación

La estadificación del cáncer de cérvix es prequirúrgica (MIR 95-96, 224). Ver tabla de estadificación.

Estadio I	Tumor confinado al útero		
	IA	Carcinoma microscópico con tamaño menor de 7mm superficial y 5 mm invasión estroma	
		IA1	Invasión estroma <3mm
	IA2	Invasión estromal >3mm pero <5mm	
	IB	Lesiones clínicamente visibles limitadas al cuello uterino o lesiones microscópicas mayores que IA (MIR 00-01F, 181)	
		IB1	Lesión visible clínicamente <4cm
IB2		Lesión visible clínicamente >4cm	
Estadio II	Tumor sobrepasa el cuello uterino pero no alcanza pared pélvica o 1/3 inferior de vagina		
	IIA	No invasión parametrios	
		IIA1	Lesión clínicamente visible <4cm
		IIA2	Lesión clínicamente visible >4cm
IIB	Invasión parametrios		
Estadio III	Tumor afecta pared pélvica y/o 1/3 inferior vagina y/o produce hidronefrosis o anulación funcional de un riñón		
	IIIA	Extensión 1/3 inferior vagina sin afectar pared pélvica	
	IIIB	Extensión pared pélvica y/o hidronefrosis o anulación funcional de un riñón	
Estadio IV	Tumor se extiende fuera pelvis o afecta mucosa vesical o rectal		
	IVA	Extensión a órganos adyacentes	
	IVB	Extensión a órganos a distancia	

13.8. Tratamiento

En estadios precoces se considera de elección el tratamiento quirúrgico aunque la radioterapia es una alternativa válida ya que se ha mostrado igualmente efectiva para el tratamiento del cáncer de cérvix. El tratamiento quirúrgico ofrece ventajas tales como la conservación de la función ovárica y mantiene una vagina más funcional además de facilitar el conocimiento de los factores pronósticos anatomopatológicos. Existen diferentes opciones quirúrgicas en función del estadio clínico y los factores pronósticos: conización, histerectomía simple o histerectomía radical.

La radioterapia es útil en los estadios iniciales tratados con cirugía que demuestren factores pronósticos histológicos desfavorables y en estadios localmente avanzados concomitantemente con la quimioterapia con finalidad radical mejorando las tasas de supervivencia. Se puede administrar radioterapia externa o braquiterapia (radioterapia local intravaginal) (MIR 09-10, 164).

El tratamiento detallado por estadios sería:

- Estadio IA1: histerectomía total simple, con o sin doble anexectomía, según la edad de la paciente. Si existen deseos genésicos es posible la conización, siempre que los márgenes de la pieza estén libres y se realice un adecuado seguimiento (MIR 03-04, 106).
- Estadios IA2-IB1-IIA1: histerectomía radical más linfadenectomía pélvica.
- Estadios IB2-IIA2-IIB-III-IVA: radioterapia y quimioterapia concomitante.

TEMA 16. CÁNCER DE ENDOMETRIO

16.5. Estadificación

Estadio I	Tumor confinado al cuerpo uterino		
	IA	Sin invasión del miometrio o <50% (MIR 06-07, 179)	
	IB	Invasión ≥50% miometrio	
Estadio II	Tumor invade el estroma cervical pero no se extiende más allá del útero (MIR 01-02, 168)		
Estadio III	Extensión local y/o regional del tumor		
	IIIA	Tumor afecta a la serosa uterina y/o anejos	
	IIIB	Extensión a la vagina y/o parametrios	
	IIIC	Metástasis ganglios pélvicos y/o para-aórticos	
		IIIC1	Ganglios pélvicos positivos
IIIC2		Ganglios para-aórticos positivos con o sin ganglios pélvicos positivos	
Estadio IV	Tumor afecta vejiga y/o mucosa rectal y/o metástasis a distancia		
	IVA	Invasión vejiga y/o mucosa rectal	
	IVB	Metástasis a distancia incluyendo metástasis intra-abdominales y/o ganglios inguinales	

16.8. Tratamiento

El tratamiento quirúrgico es el tratamiento fundamental en el cáncer de endometrio. Se puede realizar por vía laparoscópica o laparotómica. Ambos abordajes deben incluir: lavado peritoneal, exploración de la cavidad abdominal, histerectomía total y anexectomía bilateral y linfadenectomía pélvica.

La radioterapia se puede utilizar como tratamiento adyuvante a la cirugía o como alternativa en aquellos en los que no es factible el tratamiento quirúrgico. Se puede administrar radioterapia externa y braquiterapia.

La hormonoterapia en el de endometrio se utiliza en la enfermedad avanzada y metastásica y en el tratamiento de las recidivas no rescatables con otros tratamientos. Los fármacos más frecuentemente utilizados son los gestágenos a altas dosis, como el acetato de medroxi-progesterona o el acetato de megestrol.

La quimioterapia en el cáncer de endometrio es poco eficaz y por ello su uso queda reservado fundamentalmente a enfermedad metastásica.

El tratamiento detallado por estadios sería:

- Estadio IA G1: histerectomía total con doble anexectomía.
- Estadio IA (G2-G3)-IB: histerectomía total con doble anexectomía y linfadenectomía pélvica con radioterapia.
- Estadio II: histerectomía radical y radioterapia (MIR 99-00F, 184).
- Estadio III: si es posible tratamiento quirúrgico y como alternativa radioterapia externa y braquiterapia.
- Estadio IV: radioterapia, quimioterapia y/o hormonoterapia.

TEMA 27. PARTO PRETÉRMINO

Se desconocen los mecanismos que desencadenan el parto. La oxitocina provoca el parto, tanto la materna como la fetal. También parecen activarlo las hormonas suprarrenales materno-fetales y el tono simpático.

La adecuada hidratación, el reposo y la progesterona actúan como uteroinhibidores. Se desconoce qué factor rompe definitivamente el equilibrio, aunque el reflejo de Ferguson (aumento de la contractilidad tras el estímulo cervical) puede tener algún papel (MIR 96-97, 239).

Se entiende por parto prematuro aquel que tiene lugar antes de las 37 semanas cumplidas de gestación y por amenaza de parto prematuro (APP) la aparición de dinámica uterina regular antes de las 37 semanas de gestación, acompañada de modificaciones cervicales.

La tasa de parto pretérmino actualmente oscila entre 8-10% de todas las gestaciones correspondiendo la mayoría a una prematuridad leve (32-36 semanas de gestación).

27.1. Etiología

Podemos clasificar los partos pretérmino según su origen en:

- Pretérmino espontáneo o idiopático (50%). Se trata de un cuadro de etiología compleja, con múltiples factores que interactúan entre sí dificultando su identificación y su prevención. Son factores de riesgo:

edades extremas, bajo nivel socioeconómico, consumo de tabaco, alcohol o cocaína, déficit nutricional, infección urinaria, cervical o del líquido amniótico, gestación múltiple, polihidramnios, miomas, etc.

- Pretérmino asociado a rotura prematura de membranas (RPM) (25%).
- Pretérmino por intervención médica o yatrogénico (25%), debido a patología materna o fetal (preclampsia, retraso del crecimiento intrauterino, sufrimiento fetal, enfermedades maternas) que aconsejan la terminación del embarazo antes de su término.

27.2. Diagnóstico

Es importante identificar precozmente a las pacientes con una APP. Basaremos el diagnóstico en:

- Antecedentes personales de parto pretérmino.
- Pérdida prematura del tapón mucoso (moco cervical), con pérdida de las funciones antimicrobianas y antiproteolíticas que éste tiene.
- Contracciones uterinas: se consideran necesarias 4 en 20-30 minutos o bien 8 en 60 minutos, dolorosas, palpables y de al menos 30 segundos de duración. Es importante distinguirlas de las contracciones fisiológicas (Braxton-Hicks) que aparecen en el tercer trimestre de la gestación. Estas suelen ser esporádicas, irregulares, menos de 3 por hora y de aparición generalmente durante la tarde o primeras horas de la noche.
- Modificaciones cervicales. El método más utilizado para la valoración del cuello sigue siendo el tacto vaginal (test Bishop). Sin embargo este método es subjetivo y presenta variaciones importantes interobservador y suele infraestimar la longitud real del cervix. Es por ello que utilizaremos la ecografía transvaginal y fibronectina fetal como técnicas de apoyo a la valoración clínica.

Valoración ecográfica del cervix

La medición de la longitud cervical mediante ecografía transvaginal es una técnica fácil, no invasiva, reproducible y de bajo coste.

Un cervix con una longitud >30 mm tiene alto valor predictivo negativo, lo que ayuda a evitar muchos tratamientos que podrían ser innecesarios dado que estas pacientes tienen un riesgo bajo de desarrollar un parto pretérmino.

La presencia del fenómeno del embudo o insinuación de las membranas en el canal cervical se considera anormal.

Marcadores bioquímicos

- La fibronectina es una glicoproteína formada por

las membranas fetales que se detecta de manera fisiológica en cervix y vagina hasta la semana 20 (probablemente sirve como anclaje de la interfase placenta y corioamnios con la decidua). La principal utilidad de la determinación de fibronectina fetal en el diagnóstico de APP, es intentar identificar a aquellas pacientes con resultado negativo. Dado el alto valor predictivo negativo del test, estas gestantes con fibronectina negativa, tienen un reducido riesgo de tener parto pretérmino (inferior al 1% en las dos semanas siguientes) (MIR 06-07, 176).

- La interleuquina 6 en moco cervical aparece sólo en un tercio de las amenazas de parto pretérmino (MIR 01-02, 167).
- IGFBP-1 es una proteína secretada por las células deciduales maternas. Su detección en las secreciones vaginales de mujeres con sintomatología de APP a partir de las 20 semanas de gestación se ha asociado a un incremento del riesgo de parto prematuro.

27.3 Conducta obstétrica

El tratamiento de la amenaza de parto prematuro se basa en la eliminación de las contracciones (tocolisis) y la aceleración de la madurez pulmonar fetal mediante corticoterapia.

El tratamiento tocolítico estará indicado en pacientes con APP a partir de las 24 semanas hasta las 34 semanas. A partir de esta edad gestacional dado que el feto será pulmonarmente maduro no se instaurará tratamiento tocolítico y se dejará evolucionar el parto. Si se produce rotura prematura de membranas añadiremos profilaxis antibiótica. Existen múltiples pautas pero una de las más utilizadas es la combinación de ampicilina y eritromicina (MIR 09-10, 154).

Ante una gestante que refiera dinámica uterina subjetiva debemos realizar una anamnesis dirigida y exploración ginecológica y registro cardiotocográfico externo. En función de los hallazgos nos podemos encontrar con varias situaciones:

- Dinámica inexistente y cervix sin modificar: la paciente podrá ser dada de alta indicando reposo domiciliario sin necesidad de ninguna otra actuación terapéutica (MIR 05-06, 168).
- Dinámica y cervix sin modificar: en estos casos es razonable mantener a la paciente en observación en reposo 1-2 horas. Pasado ese tiempo reevaluaremos a la gestante y la persistencia o no de la dinámica. Es en estas pacientes donde la determinación de la fibronectina puede ayudarnos a tomar la actitud más adecuada.
- Dinámica y cervix modificado: ingreso hospitalario, hidratación, reposo absoluto, instaurar tocolisis, descartar coriomionitis. Corticoterapia para maduración pulmonar fetal (MIR 05-06, 168).

27.4. Tocolisis

Conjunto de métodos empleados para frenar o hacer desaparecer la dinámica uterina.

- Hidratación, sedación y reposo absoluto hospitalario. En cama, en posición decúbito lateral izquierdo. No hay evidencia científica sobre el nivel de eficacia de estas medidas.
- Antagonistas de la oxitocina: atosiban. Actúa como inhibidor competitivo de la oxitocina, inhibiendo su acción contractora uterina. Hoy en día es considerado el fármaco de elección. No se han descrito contraindicaciones salvo una posible alergia al fármaco. Sus efectos secundarios son náuseas y cefalea.
- Betamiméticos. Durante mucho tiempo han sido el tratamiento de elección en la APP (MIR 99-00, 33) pero al disponer del atosiban, de eficacia similar y con menos efectos secundarios, han pasado a una segunda línea de tratamiento. Se emplea ritodrine (beta-2-agonista). Puede producir por estimulación beta-1: taquicardia, temblor, descompensación glucémica. Está contraindicado en caso de placenta previa con hemorragia grave y en el abruptio. También está contraindicado en caso de diabéticas, cardiopatas, hipertensas graves e hipertiroideas. Tendremos especial precaución con el uso junto a corticoides, ya que la taquicardia baja el gasto cardíaco y favorece el edema de pulmón. El corticoide aumenta la permeabilidad vascular y también favorecería el edema de pulmón.
- Antagonistas del calcio (nifedipino). Ejercen su acción tocolítica al inhibir la entrada de calcio extracelular y dificultar así la contracción. El efecto secundario más frecuente es el rubor facial transitorio y puede producir hipotensión. Está contraindicado en casos de insuficiencia renal o cardíaca y no se recomienda en pacientes digitalizadas.
- Antiprostaglandínicos (indometacina). Inhibe a la prostaglandin-sintetasa por lo que consiguen reducir la dinámica uterina. Entre sus efectos secundarios encontramos vómitos, hemorragia digestiva y hemorragia postparto. Puede inducir un cierre prematuro del ductus arterioso por lo que no se recomienda usarlos a partir de las 32 semanas. Están también contraindicados en gestantes con rotura prematura de membranas.

ENFERMEDADES INFECCIOSAS

TEMA 4.6 PROFILAXIS DE ENDOCARDITIS

Se realizará profilaxis en:

- Portadores de prótesis valvulares.
- Episodio previo de endocarditis infecciosa.
- Cardiopatías congénitas cianosantes no corregidas o con corrección paliativa.
- Durante los 6 primeros meses tras el cierre de cualquier cardiópata congénita con material protésico, o durante toda la vida en caso de que persista defecto residual cercano al material protésico implantado.
- Valvulopatía en corazón transplantado.

A las personas con estas situaciones se les administrará profilaxis si van a ser sometidas a procedimientos terapéuticos que implican sangrado por la mucosa oral (con exclusión de traumatismos menores).

TEMA 5. 5. NEUMONÍAS

Los casos de hepatotoxicidad descritos con el cetólido telitromicina desaconsejan su uso como tratamiento de primera elección, por lo que sólo se utilizará si no existieran otras alternativas. También se han descrito algunos casos de hepatitis tóxica asociados a moxifloxacino.

TEMA 6. TUBERCULOSIS

Si bien no se conoce con exactitud el riesgo de resistencia primaria a la isoniacida en las diversas comunidades autónomas, ante el riesgo de que ésta sea elevada, se recomienda actualmente añadir etambutol a la pauta clásica de tratamiento.

Por lo tanto la enfermedad tuberculosa se tratará con isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol durante dos meses, para después continuar con isoniacida y rifampicina cuatro meses más. No obstante, si en el cultivo la cepa aislada fuera sensible a la isoniacida se podría retirar el etambutol y continuar el tratamiento con tres fármacos según la pauta clásica.

En la sílico-tuberculosis puede ser recomendable alargar el tratamiento a nueve meses.

TEMA 10. ENFERMEDADES DE TRANSMISIÓN SEXUAL

En los últimos años se ha descrito, cada vez con mayor frecuencia, gonococo resistente a las quinolonas. Cada vez son más las directrices que recomiendan no emplear este grupo de antibióticos para tratar la infección por gonococo.

TEMA 16. INFECCIÓN POR VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

Tratamiento de la infección por VIH

Familias de fármacos antirretrovirales

Los fármacos actualmente disponibles se pueden agrupar en 7 familias:

1. Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos:
 - AZT – Zidovudina.
 - ddI – Didanosina.
 - d4T – Estavudina.
 - 3TC – Lamivudina.
 - FTC – Emtricitabina.
 - ABC – Abacavir.

Abacavir puede producir reacciones alérgicas que oscilan entre los cuadros benignos de exantema cutáneo pruriginoso y el shock anafiláctico. Se ha demostrado que existe una alteración genética que es la que predispone al desarrollo de reacciones alérgicas graves a Abacavir: HLA*B5701. En la actualidad se recomienda realizar un estudio genético para descartar la presencia de este tipo de HLA antes de administrar Abacavir a un paciente. Si se demuestra la presencia de este HLA se debe emplear un fármaco alternativo.
2. Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos:
 - Nevirapina.
 - Efavirenz.
 - Etravirina.
3. Inhibidores de la proteasa:
 - Saquinavir.
 - Nelfinavir.
 - Indinavir.
 - Ritonavir.
 - Lopinavir.
 - Fosamprenavir.
 - Darunavir.
 - Atazanavir.
 - Tripanavir.
4. Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleótidos (no de los nucleósidos).
 - Tenofovir.
5. Inhibidores de la fusión (impiden la fusión de la pro-

teína gp41 de la envoltura del virus con la membrana de la célula que se pretendía infectar).

- Enfuvirtide.

6. Antagonistas del correceptor CCR5 (impiden la unión de la proteína gp120 de la envoltura del virus al correceptor de tipo CCR5 de la membrana de la célula que se pretendía infectar); su uso exige DEMOSTRAR previamente que el virus tiene tropismo por el correceptor CCR5, y NO estaría indicado en cepas con tropismo CXCR4 o mixto.

- Maraviroc.

7. Inhibidores de la integrasa. En el citoplasma de la célula infectada el ARN del VIH pasa a ADN mediante la acción de la transcriptasa inversa. El ADN formado entra en el núcleo de la célula y mediante otro enzima, la integrasa, se "integra" en el ADN celular. Los fármacos inhibidores de la integrasa impide la acción de este enzima.

- Raltegravir.

Indicaciones de tratamiento antirretroviral

Actualmente se consideran 6 situaciones en las que está indicado el realizar tratamiento antirretroviral con triple terapia:

1. Mujer embarazada infectada por VIH.
2. Exposición accidental al VIH.
 - Por vía sanguínea (por ejemplo – personal sanitario).
 - Por vía sexual (por ejemplo – en caso de agresión sexual con penetración).
3. Sujetos que presenten o hayan presentado enfermedades oportunistas del Grupo C de la clasificación clínica de la infección por VIH, es decir definitorias de SIDA (las recomendaciones españolas – GESIDA – también incluyen en esta definición al Grupo B).
4. Sujetos con linfocitos T CD-4 totales por microlitro inferiores a 350. Recientemente se han publicado estudios que sugieren que podría ser más beneficioso iniciar el tratamiento por debajo de 500.
5. Sujetos con nefropatía inducida por la infección por VIH.
6. Sujetos coinfectados por Virus de la Hepatitis B que requieran de tratamiento para este virus. La explicación es que varios de los fármacos que son activos frente a VHB también tienen actividad frente a VIH. Si se emplean en monoterapia para tratar la infección por VHB, el VIH puede desarrollar resistencias a los mismos.

La triple terapia se basa en la asociación de tres fármacos activos frente al VIH. La triple terapia se realiza mediante la combinación de:

- Dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos (o de los nucleótidos) y un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de los nucleósidos.

- Dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos (o de los nucleótidos) y un inhibidor de la proteasa.

- Dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos (o de los nucleótidos) y un inhibidor de la integrasa.

Según las recomendaciones más recientemente publicadas en Estados Unidos las combinaciones que se consideran de elección son:

- Emtricitabina + tenofovir + efavirenz.
- Emtricitabina + tenofovir + raltegravir.
- Emtricitabina + tenofovir + inhibidor de la proteasa.

Los inhibidores de la proteasa de primera elección son:

- Darunavir potenciado con ritonavir.
- Atazanavir potenciado con ritonavir.

La combinación de emtricitabina + tenofovir + efavirenz presenta la ventaja de que estos tres fármacos se pueden administrar en una sola dosis diaria y que existe un preparado comercial que incluye los tres en una sola pastilla.

TEMA 17. ENFERMEDADES POR HONGOS

Actualmente se considera que el tratamiento de elección de las infecciones por *Aspergillus* es voriconazol, con preferencia sobre anfotericina B.

GRIPE PANDÉMICA

En el año 2009 la Organización Mundial de la Salud declaró una pandemia por una nueva variante del virus de la gripe, cuya denominación técnica es A/California/7/2009 (H1N1)v. Se trata de una nueva variante del virus de la gripe de tipo A que se produjo por la recombinación de secuencias genéticas de virus de la gripe de origen aviario, porcino y humano. Las cepas de virus de la gripe que hasta ese momento producían la Gripe estacional eran de tipo A – variantes H3N2 y H1N1 – y de tipo B, de modo que la denominación de la nueva variante del año 2009 como "gripe A" o incluso "gripe H1N1" es incorrecta, ya que uno de los tipos de gripe estacional hasta entonces circulante también era de tipo A y H1N1.

La pandemia del año 2009 se caracterizó por afectar con más frecuencia a sujetos jóvenes en vez de a ancianos. Los factores de riesgo más importantes fueron las enfermedades cardiovasculares y respiratorias. Un grupo de especial riesgo fue el de las mujeres embarazadas.

El cuadro clínico era similar al producido por la gripe estacional. Para el diagnóstico de confirmación

microbiológico se consideró que la prueba de elección era la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Se recomendó tratamiento con fármacos inhibidores de la neuraminidasa (oseltamivir o zanamivir) para los sujetos de alto riesgo, con la intención de disminuir el riesgo de complicación en forma de neumonía.

Desde el mes de noviembre de 2009 se dispuso de una vacuna específica frente a la cepa productora de la gripe pandémica. Esta vacuna demostró producir una buena respuesta inmunológica y un perfil de seguridad similar al de la vacuna hasta entonces disponible para la gripe estacional. Se recomendó la vacunación para los sujetos de alto riesgo y para el personal sanitario y de servicios sociales (policías, bomberos, etc).

PEDIATRÍA

DIAGNÓSTICO ENFERMEDAD CELÍACA

El diagnóstico de sospecha se establece mediante la clínica y analítica (serología positiva compatible) y al menos una biopsia, que es imprescindible.

Los anticuerpos antiendomiso y antitransglutaminasa positivos se relacionan más estrechamente con la presencia de daño en la mucosa intestinal que los antigliadina. Estos anticuerpos disminuyen al excluir el gluten de la dieta. Las transgresiones mínimas pueden ser detectadas mediante una elevación aislada de los antigliadina.

En 1970 la ESPGHAN establece unos criterios diagnósticos por los cuales el diagnóstico exige la realización de al menos tres biopsias intestinales: la primera sin excluir el gluten (demuestra atrofia), la segunda tras exclusión (recuperación de la mucosa) y una tercera tras prueba de provocación (demuestra atrofia). Según los criterios de la ESPGHAN de 1989 la 2ª y LA TERCERA BIOPSIA se hacen cuando:

- 1) El diagnóstico se hizo en un menor de 2 años.
- 2) Cuando la respuesta a la exclusión no ha sido concluyente.
- 3) Cuando se retiró el gluten sin realización de una 1ª biopsia.

En la actualidad estos criterios están en revisión.

REACCIONES ADVERSAS A LAS PROTEÍNAS DE LECHE DE VACA (PLV)

	APLV	IPLV
Patogenia	Mediado IgE	No IgE
Síntomas	Digestivos y alérgicos	Digestivos
Dx	Clínico. Provocación.	
	• InmunoCAP • Prick	
Tto	HIDROLIZADOS DE PLV.	
	• AntiH1. • Adrenalina sc.	

En lactantes con síntomas (colitis sanguinolenta) y alimentados con lactancia materna se indica a la madre dieta exenta en lácteos (Pregunta MIR 2010)

DOLOR ABDOMINAL EN PEDIATRÍA

Síntomas de alarma en el dolor abdominal crónico en pediatría que indican la realización de pruebas complementarias (endoscopia, analítica...) según sospecha clínica:

- Pérdida involuntaria de peso.
- Deceleramiento en el crecimiento lineal.
- Sangrado digestivo asociado.
- Vómitos significativos.
- Diarrea crónica severa.
- Fiebre inexplicada.
- Dolor persistente en epigastrio o en fosa ilíaca derecha.
- Historia familiar de enfermedad inflamatoria intestinal.

FE DE ERRATAS Manual de Pediatría CTO 7ª Edición:

1. Página 1295: aspecto esencial 8: debería decir: "la persistencia del conducto ONFALOMESENTÉRICO a nivel umbilical da lugar a una fístula que exuda una sustancia de pH alcalino".
2. Página 1318: aspecto esencial 33: debería decir: "La compensación de un trastorno metabólico se hace con el pulmón. Si el paciente tiene una acidosis metabólica, hiperventilará para compensarla, por lo que el CO₂ disminuirá. De forma inversa, si el niño tiene una alcalosis metabólica, el paciente hipoventilará, por lo que el CO₂ AUMENTARÁ".
3. Página 1328: Figura 31: clasificación de Ladd de la fístula traqueoesofágica: hay una errata en el dibujo: la 4 es la 5 y viceversa (tal y como pone en el texto). Las frecuencias sin embargo son correctas: 1: atresia sin fístula 8%, la 2 fistula proximal y atresia distal <1%, la 3 atresia proximal y fístula distal 87%, la 4 doble fístula <1% y la 5 fístula sin atresia 4%.
4. Página 1307: casos clínicos representativos: la respuesta correcta de la pregunta 53 es la 2 (pone la 5).
5. Página 1313: casos clínicos representativos: la pregunta 120 trata sobre una anemia ferropénica (causa más frecuente de anemia en la infancia) y la respuesta correcta es la 5 (pone la 1).

PLANIFICACIÓN Y GESTIÓN

CONJUNTO MÍNIMO BÁSICO DE DATOS (CMBD)

Es el núcleo de información mínima y común que se extrae de cada alta hospitalaria. Se inició en EE.UU. y consta de 11 variables:

1. Identificación personal.
2. Fecha de nacimiento.
3. Raza y etnia.
4. Residencia.
5. Identificación del hospital.
6. Fechas de ingreso y de alta.
7. Identificación del médico: médico y quirúrgico.
8. Diagnósticos.
9. Procedimientos y sus fechas.
10. Disposición del paciente.
11. Financiador.

En Europa se estableció el Conjunto Mínimo Básico de Datos al alta hospitalaria para la Comunidad Europea y fueron:

1. Identificación del hospital.
2. Número de historia del paciente.
3. Sexo.
4. Edad.
5. Estado civil.
6. Lugar de residencia.
7. Mes y año de ingreso.
8. Duración de la estancia.
9. Estado al alta.
10. Diagnóstico principal.
11. Otros diagnósticos.
12. Procedimientos quirúrgicos y obstétricos.
13. Otros procedimientos significativos.

En España las distintas comunidades autónomas han elaborado CMBD ampliados con más datos de los mínimos recomendados por la Unión Europea.

SISTEMA DE CODIFICACIÓN DE PACIENTES

La codificación clínica es la encargada de recuperar y unificar los datos clínico-administrativos relativos al CMBD. En general la codificación clínica de las altas hospitalarias se realiza de forma centralizada en unidades de codificación. Funciones:

1. Indización, calificación y codificación de la información clínica que se genera durante el proceso asistencial.

2. Análisis, recuperación y difusión de la información clínica.
3. Control de calidad y acciones de formación continuada.
4. Asesoría sobre la información clínica producida.

La fuente de información contenida en el CMBD es la Historia Clínica, y el documento básico para la correcta indización es el Informe de alta, cuyos requisitos están especificados en la Orden Ministerial de 6 de septiembre de 1984, la cual regula su obligatoriedad y contenido.

La Codificación se realiza con la Clasificación Internacional de Enfermedades, 9ª Revisión, Modificación Clínica (CIE 9 MC).

GRUPOS RELACIONADOS POR EL DIAGNÓSTICO (GRD)

Fueron creados como soporte de la Health Care Financing Administration (HCFA).

El motivo por el que se crearon los GRD fue la creación de una estructura válida para analizar la calidad de la asistencia médica y la utilización de los servicios en el entorno hospitalario.

Los GRD han evolucionado como unidad básica de pago y de monitorización de la actividad clínica en el sistema de financiación hospitalaria de Medicare. Antes se usaban otros mecanismos para explicar las diferencias de costes observadas entre los hospitales (acreditación docente, número de camas, etc), esto sin embargo no explicaba las diferencias. Los hospitales lo justificaban por la mayor complejidad de sus pacientes, pero no había forma de medirlas. Los GRD proporciona el primer sistema operativo para definir y medir la complejidad del CASE-Mix de un hospital.

Los GRD son hasta la fecha el sistema de medición de la producción hospitalaria más potente, extendido y validado, y está sometido a continuas revisiones.

Cada GRD incluye un peso relativo que representa el coste previsible de este tipo de pacientes respecto al coste medio de todos los pacientes de hospitalización de agudos.

Cada GRD tiene un peso relativo que es el coste previsible respecto al coste medio de todos los pacientes hospitalizados.

Aplicaciones de los GRD:

1. Mejora de la calidad clínico-asistencial.
2. Un mejor control de la relación coste-efectividad de la actividad asistencial mediante la implantación de pago por proceso del episodio asistencial.

Aplicaciones directas:

1. Gestión de la actividad clínico-asistencial.
2. Financiación de hospitales.
3. Investigación clínico-epidemiológica.

CASE MIX

El *Case Mix* se refiere a la composición de casos o diversidad de tipos de pacientes que son tratados y diagnosticados en el hospital.

Es la combinación de proporciones de grupos de pacientes particulares clasificados por enfermedad, método de pago, etc, que se dan en una organización sanitaria.

Atributos que definen la complejidad o *Case Mix* de un hospital:

1. Gravedad.
2. Pronóstico.
3. Tratamiento.
4. Necesidad.
5. Intensidad.

REUMATOLOGÍA

TEMA 4

4.1.

Punto 3 tratamiento de la gota intercrítica

Pese a que los tratamientos recomendados para bajar los niveles de ácido úrico en sangre en el paciente hipoxcretor son los mencionados en el manual (probenecid, sulfinpirazona, benzobromarona), en España actualmente sólo está comercializada la benzobromarona como fármaco uricosúrico.

Sin embargo, en el momento actual, la benzobromarona, debido a casos de hepatotoxicidad, ha quedado restringida a casos de pacientes con alergia al alopurinol o que no respondan al mismo en caso de: gota severa, hiperuricemia en pacientes con insuficiencia renal y aclaramiento de creatinina por encima de 20 ml/hora e hiperuricemia en pacientes con trasplante renal.

Por tanto actualmente y, a efectos prácticos en España, no existe duda sobre qué tratamiento utilizar ya que se indica de entrada alopurinol en cualquier caso.

Punto 5 nefropatía por ácido úrico

Actualmente para el tratamiento y profilaxis del síndrome de lisis tumoral está indicada la rasburicasa.

TEMA 5 LUPUS

5.5.

Punto 3 manifestaciones graves

NEFRITIS LÚPICA

El tratamiento de la inducción de la remisión de la glomerulonefritis lúpica proliferativa difusa debe realizarse con ciclofosfamida y corticoides o con micofenolato y corticoides.

El mantenimiento de la remisión puede realizarse con azatioprina o micofenolato

TEMA 6 ARTRITIS REUMATOIDE

6.7. Tratamiento

Actualmente se emplean poco los inmunosupresores en el manejo de la artritis reumatoide. Sin embargo están en alza las terapias biológicas dirigidas a suprimir o modular la actividad de las interleukinas y células implicadas en la artritis reumatoide.

Así se disponen actualmente de tratamientos:

- Anti TNF-Alfa: INFLIXIMAB, ADALIMUMAB, ETANERCEPT.
- Anti IL-1: ANAKINRA.
- Anti IL-6: TOCILIZUMAB.
- Anti Linfocito B CD20: RITUXIMAB.
- Modulador de Linfocitos T: ABATACEPT.

Tratamiento de la osteoporosis

BIFOSFONATOS

Actualmente los fármacos de uso más extendido en el tratamiento de la osteoporosis tanto primaria como secundaria (por corticoides u otras enfermedades) son los bifosfonatos. Están disponibles en el mercado fármacos de administración diaria, semanal, mensual e incluso anual.

En la tabla siguiente se exponen los usos más habitualmente.

Nota:

*1: En general son efectos secundarios comunes a todos los bifosfonatos la aparición de mialgias y dolor óseo. También puede aparecer teóricamente con todos osteonecrosis del maxilar si bien se ha descrito esta última particularmente con los utilizados en el tratamiento de pacientes oncológicos.

Como efecto raro está descrita la aparición de uveitis. Con todos los bifosfonatos, y especialmente con los intravenosos, debe corregirse la hipocalcemia previamente al tratamiento.

*2: Los bifosfonatos de administración iv pueden producir con frecuencia síndrome pseudogripal.

*3: Los que se administran por vía oral tienden a producir más problemas digestivos (esofagitis, gastritis...)

FÁRMACO	VÍA DE ADMON.	FRECUENCIA DE ADMON.	INDICACIONES	EFECTOS SECUNDARIOS
Etidronato	Oral	Diaria (pero dar de forma intermitente/cíclica)	OP, Paget (poco usado por ser el más antiguo)	Osteomalacia (en admón. de forma continuada) Molestias GI
Alendronato	Oral	Diario o semanal	OP	*1, *3
Risedronato	Oral	Diario o semanal	OP, Paget	*1, *3
Ibandronato	Oral	Mensual	OP	*1, *3
Zoledronato	IV	Variable	OP, Paget, Metastasis oseas, Hipercalcemia tumoral	*1, *2
Pamidronato	IV	Variable	Paget, Mts óseas, Hipercalcemia tumoral.	*1, *2

En la Tabla 63 (Formas del Síndrome de Sjogren) parte de los datos están cambiados de un lado al otro. La tabla correcta es así:

	SJÖGREN 1º	SJÖGREN por VIH
Epidemiología	Mujer, edad media	Varón joven
Auto-anticuerpos	Anti-Ro y Anti-La	No
Infiltración	CD4	CD8
HLA	DR3	DR5
VIH	Negativo	Positivo