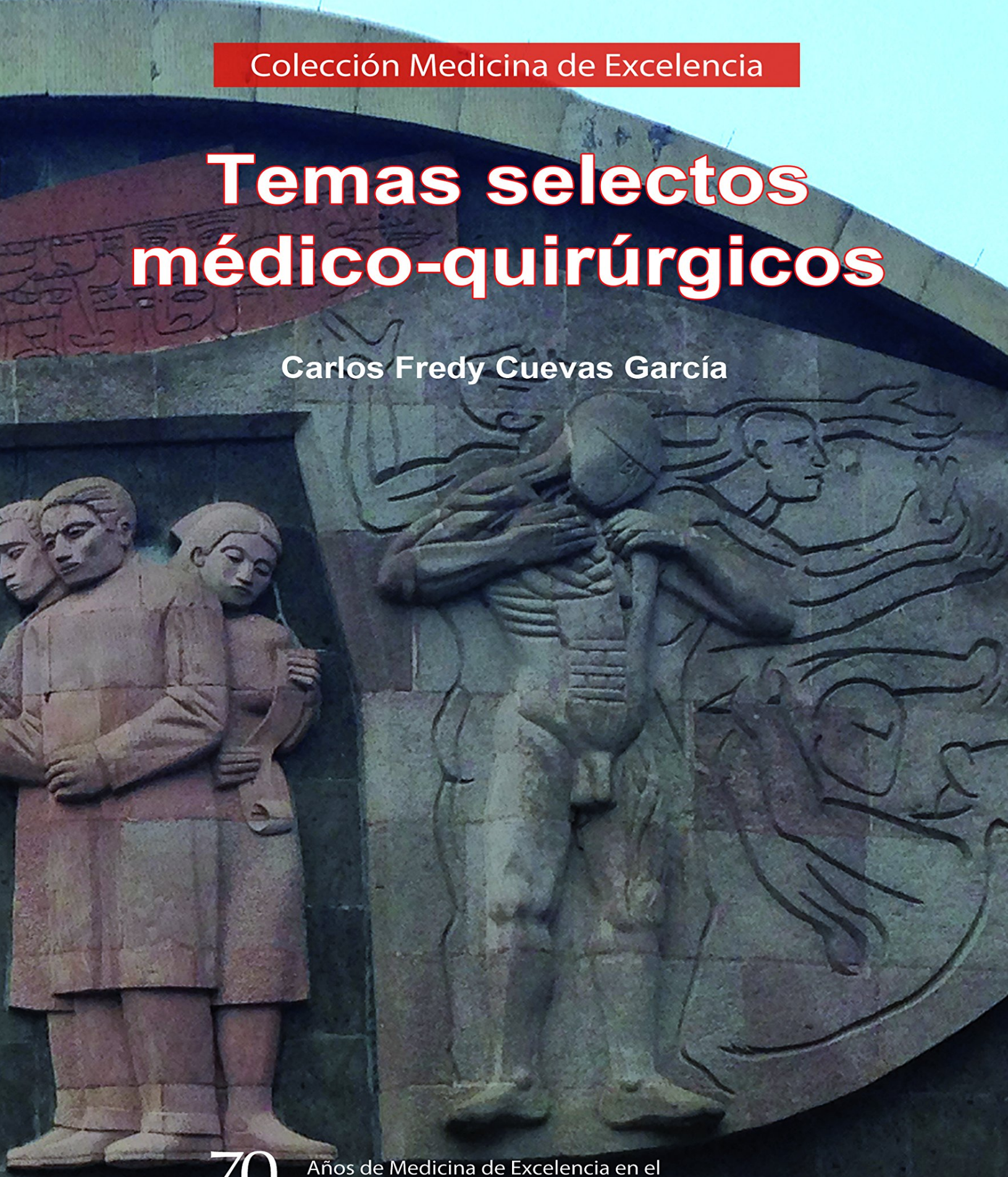
Colección Medicina de Excelencia

Temas selectos médico-quirúrgicos

Carlos Fredy Cuevas García



70 Años de Medicina de Excelencia en el Instituto Mexicano del Seguro Social y

LXXX Aniversario de la Academia Mexicana de Cirugía

TEMAS SELECTOS MÉDICO–QUIRÚRGICOS

Editorial
Alfil

Temas selectos médico–quirúrgicos

Dr. Carlos Fredy Cuevas García
Neurólogo egresado del Centro Médico "La Raza" IMSS.
Expresidente de la Academia Nacional de Neurología, A. C.
Director General de la Unidad Médica de Alta Especialidad,
Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G.",
Centro Médico Nacional "Siglo XXI", IMSS.
Jefe de Servicio de Neurología, Hospital Ángeles del Pedregal.
Miembro de la *American Academy of Neurology.*

MÉXICO
GOBIERNO DE LA REPÚBLICA
IMSS
ACADEMIA MEXICANA DE CIRUGÍA
FUNDACIÓN IMSS
70 AÑOS
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Temas selectos médico–quirúrgicos

Todos los derechos reservados por:
© 2013 Academia Mexicana de Cirugía, A. C.
Av. Cuauhtémoc 330, 3er. Piso, Bloque B,
Unidad de Congresos, CMN "Siglo XXI"
e–mail: amec@amc.org.mx
www.amc.org.mx

ISBN 978–607–8337–12–5

Editorial Alfil, S. A. de C. V.
Insurgentes Centro 51–A, Col. San Rafael
06470 México, D. F.
Tels. 55 66 96 76 / 57 05 48 45 / 55 46 93 57
e–mail: alfil@editalfil.com
www.editalfil.com

ISBN 978–607–8283–44–6

Dirección editorial:
José Paiz Tejada

Revisión editorial:
Berenice Flores, Irene Paiz

Ilustración:
Alejandro Rentería

Diseño de portada:
Arturo Delgado

Impreso por:
Impresiones Editoriales FT, S. A. de C. V.
Calle 31 de Julio de 1859 Manz. 102 Lote 1090, Col. Leyes de Reforma
09310 México, D. F.
Septiembre de 2013

Esta obra no puede ser reproducida total o parcialmente sin autorización por escrito de los editores.

COLECCIÓN MEDICINA DE EXCELENCIA

COMITÉ EDITORIAL

Instituto Mexicano del Seguro Social

Dr. José Antonio González Anaya
Dr. Javier Dávila Torres

Academia Mexicana de Cirugía, A. C.

Acad. Dr. Alejandro Reyes Fuentes
Acad. Dr. Alberto Lifshitz Guinzberg

Fundación IMSS, A. C.

Dr. Alejandro Valenzuela del Río
Dr. Jesús Kumate Rodríguez

Editores

Acad. Dr. Felipe Cruz Vega
Acad. Dr. Germán Fajardo Dolci
Acad. Dr. Francisco P. Navarro Reynoso
Acad. Dr. Raúl Carrillo Esper

Mensaje de los editores

José Antonio González Anaya
Director General del IMSS
Javier Dávila Torres
Director de Prestaciones Médicas del IMSS

El Instituto Mexicano del Seguro Social nace el 19 de enero de 1943 cubriendo cuatro ramos: accidentes de trabajo y enfermedades profesionales; enfermedad general y maternidad; invalidez, vejez y muerte, y desocupación en edad avanzada.

El primer director del IMSS, Ignacio García Téllez (1944–1946) afirmó: "El Seguro Social tiende a liquidar un injusto privilegio de bienestar brindando igualdad de oportunidades de defensa biológica y económica a las mayorías necesitadas". Desde entonces podemos constatar el sentido humanitario y social que ha representado en el país.

A lo largo de sus 70 años se ha convertido en la institución de seguridad social más grande de América Latina y en pilar fundamental del bienestar individual y colectivo de la sociedad mexicana. En su inicio enfocó todos sus esfuerzos a propiciar bienestar a la clase trabajadora mexicana y, a partir de 1979, el Gobierno de la República le encomendó la importante misión de ofrecer atención médica a los grupos más desprotegidos de la población. Se creó entonces el Programa IMSS–Coplamar, actualmente IMSS–Oportunidades, el cual contribuye a garantizar el acceso a servicios de salud a mexicanos que carecen de seguridad social y que habitan en condiciones de marginación.

Desde su creación el Instituto ha adquirido creciente prestigio nacional e internacional en los ámbitos médico, científico y educativo. Todos los días decenas de miles de pacientes, así como publicaciones y personal de salud en formación académica, dan testimonio de la calidad y la eficiencia de los servicios.

Hoy en día es una institución ejemplar construida gracias al esfuerzo continuo de varias generaciones de profesionales que, con su dedicación diaria, hacen posible el cuidado de la salud de millones de derechohabientes; además de formar el mayor número de médicos especialistas en el país y en América Latina, cuenta con la revista médica de mayor impacto en salud de la región, y es una de las instituciones con mayor producción científica en México.

La colección de libros "Medicina de Excelencia", integrada por 28 textos que abordan relevantes temas de salud, es un reconocimiento al esfuerzo, la labor humana y el profesionalismo que caracterizan al personal del Instituto. A través de estos libros quedan plasmados la experiencia y el conjunto de conocimientos atesorados durante siete décadas por nuestros médicos y enfermeras, buscando siempre la vanguardia en el saber.

Dentro de estos textos se incluyen temas de trascendencia por su impacto en la salud, así como en lo económico y lo social; tal es el caso de las enfermedades crónico–degenerativas, entre las que sobresalen la diabetes, las enfermedades cardiovasculares y los padecimientos oncológicos. También se abordan la salud de la mujer y de manera específica la muerte materna; los grandes retos de la salud infantil, incluyendo la obesidad y la desnutrición, al igual que la salud del adulto mayor, problema creciente en los últimos años.

Otros temas a los que los médicos se enfrentan día con día son las consultas de urgencias, traumatología, ortopedia y cirugía, así como los retos en el diagnóstico y el tratamiento con el uso de nuevas tecnologías; tal es el caso del ultrasonido endoscópico, diversas modalidades de ventilación mecánica y el soporte nutricional del enfermo grave.

La salud pública, la investigación y la educación en salud, al igual que la calidad en la atención médica, son disciplinas que tienen repercusión en la salud de los derechohabientes, por lo que se hace un estudio de ellas.

La presencia de la mujer en el ejercicio de la medicina y la enfermería ha sido notable y en la actualidad toma especial importancia, ya que su participación ha incrementado en estos 70 años y es meritoria de reconocimiento.

Finalmente, y de gran trascendencia, tenemos al primer nivel de la atención médica como un pilar fundamental de la salud, resaltando así el peso que la medicina de familia tiene sobre la prevención y la atención oportuna de los procesos que inciden tanto en la salud como en la enfermedad del individuo y su familia, tomando en consideración los contextos biológico, social y psicológico. Hoy la reconversión de la medicina familiar representa uno de los principales retos para el Instituto, motivo por el cual está presente en esta obra.

Esperamos que esta valiosa colección académica coadyuve en la atención médica de calidad que suelen prestar los profesionales de la salud, reflejando en toda la extensión de la palabra el alto valor académico emanado del IMSS en beneficio de sus derechohabientes.

Colección "Medicina de Excelencia"

Acad. Dr. Alejandro Reyes Fuentes
Presidente de la Academia Mexicana de Cirugía, A. C.

Este año 2013 es muy especial y significativo para la medicina mexicana debido a que se conmemoran los aniversarios de la fundación de dos insignes instituciones de gran trascendencia en función de su visión, misión y objetivos: la Academia Mexicana de Cirugía y el Instituto Mexicano del Seguro Social, que cumplen su octogésimo y septuagésimo aniversario, respectivamente, instituciones cuyo compromiso ha sido desde siempre con el progreso y el desarrollo de México, lo que ha permitido fortalecer la calidad y la seguridad de la medicina y, al mismo tiempo, encauzar la contribución de los profesionales de la salud al bienestar social del país.

La Academia Mexicana de Cirugía fue fundada en 1933 por un grupo de mexicanos ilustres encabezados por los Doctores Gonzalo Castañeda Escobar y Manuel Manzanilla Batista. Desde su fundación esta corporación ha mantenido ininterrumpidos sus propósitos y actividades como un foro abierto a todas las especialidades y temas médicos. Durante sus 80 años como órgano consultivo del Gobierno Federal y asesora del Consejo de Salubridad General, además del trabajo conjunto con otras instituciones, la Academia Mexicana de Cirugía ha tenido un papel decisivo en el diseño, la implementación y la evaluación de programas enfocados a alcanzar las metas nacionales de salud de los mexicanos, sobre todo en estos momentos que nuestro país está viviendo los problemas asociados a la transición epidemiológica, como son la obesidad, la diabetes, la enfermedad cardiovascular, el síndrome metabólico, el trauma y el cáncer, entidades que generan la mayor morbimortalidad en nuestro país.

La Academia Mexicana de Cirugía y el Instituto Mexicano del Seguro Social decidieron celebrar sus aniversarios en conjunto a través de un magno evento conmemorativo, el congreso "Medicina de Excelencia", en el que se logró la participación de destacadas personalidades médicas nacionales e internacionales, quienes abordaron los temas de salud más relevantes para nuestro país. Esta magna celebración quedará grabada en la historia de la medicina mexicana por su significado y trascendencia, por lo que es menester dejar un testimonio bibliográfico en el que se conjunten el conocimiento médico referente a los problemas prioritarios de salud, sus soluciones y la perspectiva en relación a diferentes propuestas de atención y escenarios específicos, por lo que dentro de estos festejos se desarrolló un gran proyecto editorial que pone al alcance de la comunidad médica un tesoro bibliográfico que fortalecerá sus conocimientos y, por ende, la calidad y la seguridad de atención, y será la herencia para que futuras generaciones se enteren de los adelantos y esfuerzos del gremio médico de principios del siglo XXI.

Por este motivo se publica la presente serie conmemorativa, colección de 28 libros denominada "Medicina de Excelencia", colección resultado del esfuerzo de médicos e instituciones convencidos de la fuerza y la importancia de la palabra escrita en la divulgación del conocimiento médico–científico.

En la colección "Medicina de Excelencia" se incluyen títulos que abordan los aspectos torales de la medicina contemporánea desde la perspectiva de la enfermedad: diabetes mellitus, cáncer, nutrición en el enfermo grave, trauma y lesiones por violencia extrema, muerte materna, enfermedades cardiovasculares, envejecimiento saludable y obesidad; así también, desde la perspectiva de los temas por especialidad, como son pediatría, ortopedia, cardiología y endoscopia digestiva, hasta propuestas de actualidad en lo que toca a salud pública, medicina familiar, enfermería, educación e investigación en salud y seguridad del paciente, además de la publicación del Consenso Mexicano de Cáncer Mamario y el papel de la mujer en el ejercicio de la medicina.

Cada uno de los libros que integran la colección "Medicina de Excelencia" es el resultado de la coordinación de distinguidos médicos mexicanos, líderes indiscutibles en cada una de sus áreas, y de la participación de expertos que escribieron con gran calidad y acierto cada uno de los capítulos que integran esta excelente colección que ponemos a su consideración.

Colaboradores

Dr. Miguel Abdo Toro
Médico de Base Adscrito al Servicio de Neurología de la UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda G.”, CMN “Siglo XXI”, IMSS.
Capítulo 23

Dr. Víctor Manuel Almeida Arvizu
Jefe de Servicio de Alergia e Inmunología de la UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda G.”, CMN “Siglo XXI”, IMSS.
Capítulo 10

Dr. Juan Carlos Anda
Médico de Base Adscrito al Servicio de Medicina Interna de la UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda G.”, CMN “Siglo XXI”, IMSS.
Capítulo 13

Dra. Patricia Angulo Camarena
Médico de Base Adscrito al Servicio de Psiquiatría de la UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda G.”, CMN “Siglo XXI”, IMSS.
Capítulo 5

Dra. Adriana E. Anides Fonseca
Jefe del Servicio de Dermatología de la UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda G.”, CMN “Siglo XXI”, IMSS.
Capítulo 9

Dr. Francisco José Avelar Garnica
Jefe de Servicio de Imagenología de la UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G.", CMN "Siglo XXI", IMSS.
Capítulo 15

Dra. Leonor A. Barile Fabris
Jefe de Servicio de Reumatología de la UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G.", CMN "Siglo XXI", IMSS.
Capítulo 1

Dr. Juan Manuel Blancas Valencia
Jefe de Servicio de Endoscopia de la UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G.", CMN "Siglo XXI", IMSS.
Capítulo 17

Dra. Adriana Cabello Vásquez
Médico de Base Adscrito al Servicio de Anestesiología de la UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G.", CMN "Siglo XXI", IMSS.
Capítulo 26

Dr. Jorge David Cancino López
Médico de Base Adscrito al Servicio de Unidad de Trasplante Renal de la UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G.", CMN "Siglo XXI", IMSS.
Capítulo 24

Dr. Raúl Carrera Pineda
Jefe de Servicio de Neurología de la UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G.", CMN "Siglo XXI", IMSS.
Capítulo 3

Dr. Miguel Carrizalez Vázquez
Médico de Base Adscrito al Servicio de Angiología de la UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G.", CMN "Siglo XXI", IMSS.
Capítulo 21

Dr. Antonio Castellanos Olivares
Jefe de Servicio de Anestesiología de la UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G.", CMN "Siglo XXI", IMSS.
Capítulos 26, 27

Dr. Urbano Cedillo López
Médico de Base Adscrito al Servicio de Unidad de Trasplante Renal de la UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G.", CMN "Siglo XXI", IMSS.
Capítulo 24

Dra. María Margarita Contreras Serratos
Hematóloga Adscrita a la UTCH de la UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G.", CMN "Siglo XXI", IMSS.
Capítulo 7

Dra. Irma Corlay Noriega
Jefe de Servicio de Psiquiatría de la UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G.", CMN "Siglo XXI", IMSS.
Capítulo 5

Dr. Bernardo Cruz Alonso
Médico de Base Adscrito al Servicio de Imagenología de la UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G.", CMN "Siglo XXI", IMSS.
Capítulo 15

Dr. Víctor Manuel Cuan Juan
Especialista en Cardiología, Subespecialidad en Ecocardiografía. Médico Adscrito al Servicio de Cardiología de la UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G.", CMN "Siglo XXI", IMSS.
Capítulo 8

Dr. Carlos Fredy Cuevas García
Director General de la UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G.", CMN "Siglo XXI", IMSS.
Capítulo 14

Dra. Margarita Dehesa Violante
Exjefe de Servicio de Gastroenterología de la UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G.", CMN "Siglo XXI", IMSS.
Capítulo 4

Dr. Jenaro Díaz Ángeles
Médico de Base Adscrito al Servicio de Imagenología de la UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G.", CMN "Siglo XXI", IMSS.
Capítulo 15

Dr. Ramón Espinoza Pérez
Encargado de Servicio de la Unidad de Trasplante Renal de la UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G.", CMN "Siglo XXI", IMSS.
Capítulo 24

Dra. María de Jesús Fernández Muñoz
Especialista en Cardiología, Subespecialidad en Ecocardiografía. Maestría en Ciencias Médicas. Profesor de Interinato de Pregrado, IPN. Médico Adscrito al Servicio de Cardiología de la UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G.", CMN "Siglo XXI", IMSS.
Capítulo 8

Dr. Guillermo Flores Padilla
Médico de Base Adscrito al Servicio de Medicina Interna de la UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G.", CMN "Siglo XXI", IMSS.
Capítulo 13

Dra. Berenice García Guzmán
Médico de Base Adscrito al Servicio de Medicina Interna de la UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G.", CMN "Siglo XXI", IMSS.
Capítulo 13

Dr. Ramón Alexis García López
Médico de Base Adscrito al Servicio de Unidad de Trasplante Renal de la UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G.", CMN "Siglo XXI", IMSS.
Capítulo 24

Dr. David E. García Rubí
Especialista en Cardiología. Maestría en Investigación. Profesor Titular de Pregrado, IPN. Jefe Emérito del Servicio de Cardiología de la UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G.", CMN "Siglo XXI", IMSS.
Capítulo 8

Dr. Julio Garibaldi Zapatero
Jefe de la División de Calidad de la UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G.", CMN "Siglo XXI", IMSS.
Capítulo 14

Dra. Arlette S. González Ortega
Médico de Base Adscrito al Servicio de Anestesiología de la UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G.", CMN "Siglo XXI", IMSS.
Capítulo 27

Dra. Carmen Gracida Juárez
Exjefe de Servicio de Unidad de Trasplante Renal de la UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G.", CMN "Siglo XXI", IMSS.
Capítulo 24

Dr. Gerardo Guinto Balanzar
Jefe de Servicio de Neurocirugía de la UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G.", CMN "Siglo XXI", IMSS.
Capítulo 23

Dr. Guillermo R. Gutiérrez Espíndola
Médico de Base Adscrito al Servicio de Hematología de la UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G.", CMN "Siglo XXI", IMSS.
Capítulo 6

Dra. Irma Hernández García
Médico de Base Adscrito al Servicio de Endocrinología de la UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G.", CMN "Siglo XXI", IMSS.
Capítulo 2

Dr. Alex Francisco Hernández Martínez
Médico de Base Adscrito al Servicio de Endocrinología de la UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G.", CMN "Siglo XXI", IMSS.
Capítulo 2

Dr. Carlos Hernández Pérez
Médico de Base Adscrito al Servicio de Hematología de la UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G.", CMN "Siglo XXI", IMSS.
Capítulo 7

Dra. Araceli Ibarra Villanueva
Médico de Base Adscrito al Servicio de Unidad de Trasplante Renal de la UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G.", CMN "Siglo XXI", IMSS.
Capítulo 24

Dra. Alejandra León Albarrán
Médico de Base Adscrito al Servicio de Anestesiología de la UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G.", CMN "Siglo XXI", IMSS.
Capítulo 26

Dr. Arturo Lisker Halpert
Jefe de Servicio Infectología de la UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G.", CMN "Siglo XXI", IMSS.
Capítulo 11

Dr. Virgilio A. López Sámano
Médico de Base Adscrito al Servicio de Urología de la UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G.", CMN "Siglo XXI", IMSS.
Capítulo 16

Dra. Suria Loza Jalil
Médico de Base Adscrito al Servicio de Infectología de la UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G.", CMN "Siglo XXI", IMSS.
Capítulo 11

Dr. Fernando Lozano Patiño
Médico de Base Adscrito al Servicio de Medicina Interna de la UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G.", CMN "Siglo XXI", IMSS.
Capítulo 13

Dr. Julián Malcolm MacGregor Cooch
Jefe de la División de Medicina de la UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G.", CMN "Siglo XXI", IMSS.
Capítulo 13

Dr. Eduardo Magallón Barajas
Director Médico de la UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G.", CMN "Siglo XXI", IMSS.
Capítulo 23

Dr. Alberto Magaña Reynoso
Médico de Base Adscrito al Servicio de Cirugía de Colon y Recto de la UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G.", CMN "Siglo XXI", IMSS.
Capítulo 22

Dr. Efraín Maldonado Alcaraz
Médico de Base Adscrito al Servicio de Urología de la UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G.", CMN "Siglo XXI", IMSS.
Capítulos 16, 25

Dr. Vicente Mateo Martínez Galindo
Médico de Base Adscrito al Servicio de Imagenología de la UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G.", CMN "Siglo XXI", IMSS.
Capítulo 15

Dr. Marco Antonio Martínez Solar
Médico de Base Adscrito al Servicio de Hematología de la UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G.", CMN "Siglo XXI", IMSS.
Capítulo 7

Dr. Juan José Matta Campos
Médico de Base Adscrito al Servicio de Alergia e Inmunología de la UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G.", CMN "Siglo XXI", IMSS.
Capítulo 10

Dr. Luis A. Meillón García
Jefe del Servicio de Hematología de la UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G.", CMN "Siglo XXI", IMSS.
Capítulos 6, 7

Dr. Eddy Mena Gómez
Médico de Base Adscrito al Servicio de Cirugía Maxilofacial de la UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G.", CMN "Siglo XXI", IMSS.
Capítulo 19

Dr. Ulises Montero Hernández
Médico de Base Adscrito al Servicio de Psiquiatría de la UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G.", CMN "Siglo XXI", IMSS.
Capítulo 5

Dr. Guillermo Montoya Martínez
Médico de Base Adscrito al Servicio de Urología de la UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G.", CMN "Siglo XXI", IMSS.
Capítulos 16, 25

Dra. Blanca Patricia Morales Esponda
Médico de Base Adscrito al Servicio de Psiquiatría de la UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G.", CMN "Siglo XXI", IMSS.
Capítulo 5

Dra. Daniela Morales Martínez
Médico de Base Adscrito al Servicio de Neurología de la UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G.", CMN "Siglo XXI", IMSS.
Capítulo 3

Dr. Gerardo Morales Mora
Especialista en Cardiología, Subespecialidad en Cardiología Intervencionista. Profesor Adjunto al Curso de Fisiopatología de la UP. Médico Adscrito al Servicio de Cardiología de la UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G.", CMN "Siglo XXI", IMSS.
Capítulo 8

Dra. Jorge Moreno Palacios
Médico de Base Adscrito al Servicio de Urología de la UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G.", CMN "Siglo XXI", IMSS.
Capítulo 16

Dr. Haiko Nellen Hummel
Jefe del Servicio de Medicina Interna de la UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G.", CMN "Siglo XXI", IMSS.
Capítulo 13

Dra. Maura Noyola García
Médico de Base Adscrito al Servicio de Medicina Interna de la UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G.", CMN "Siglo XXI", IMSS.
Capítulo 13

Dr. Óscar Orihuela Rodríguez
Especialista en Cardiología. Maestría en Investigación. Profesor Titular de Pregrado, UNAM. Médico Adscrito al Servicio de Cardiología de la UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G.", CMN "Siglo XXI", IMSS.
Capítulo 8

Dra. Ana Lilia Osnaya Rubio
Médico de Base Adscrito al Servicio de Neurología de la UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G.", CMN "Siglo XXI", IMSS.
Capítulo 3

Dra. Silvia Palomo Piñón
Médico de Base Adscrito al Servicio de Nefrología de la UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G.", CMN "Siglo XXI", IMSS.
Capítulo 12

Dr. Javier Walter Parrado Montaño
Médico de Base Adscrito al Servicio de Cirugía de Colon y Recto de la UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G.", CMN "Siglo XXI", IMSS.
Capítulo 22

Dr. Víctor Manuel Paz Flores
Médico de Base Adscrito al Servicio de Endoscopia de la UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G.", CMN "Siglo XXI", IMSS.
Capítulo 17

Dr. Juan Francisco Peña García
Jefe del Servicio de Cirugía de Cabeza y Cuello de la UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G.", CMN "Siglo XXI", IMSS.
Capítulo 20

Dr. Mario Pérez Cristóbal
Médico de Base Adscrito al Servicio de Reumatología de la UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G.", CMN "Siglo XXI", IMSS.
Capítulo 1

Dra. Aideé Pérez Holguín
Médico de Base Adscrito al Servicio de Otorrinolaringología de la UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G.", CMN "Siglo XXI", IMSS.
Capítulo 18

Dr. Christian Omar Ramírez López
Coordinación de Vigilancia Epidemiológica, IMSS.
Capítulo 14

Dr. Francisco Ramos Salgado
Médico de Base Adscrito al Servicio de Urología de la UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G.", CMN "Siglo XXI", IMSS.
Capítulo 16

Dr. José Luis Rocha Ramírez
Exjefe del Servicio de Cirugía de Colon y Recto de la UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G.", CMN "Siglo XXI", IMSS.
Capítulo 22

Dra. Pamela Rodríguez Hernández
Coordinación de Vigilancia Epidemiológica, IMSS.
Capítulo 14

Dr. Moisés Freddy Rojas Llanes
Jefe del Servicio de Cirugía de Colon y Recto de la UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G.", CMN "Siglo XXI", IMSS.
Capítulo 22

Dra. Jovita Romero Flores
Jefe del Servicio de Cirugía Maxilofacial de la UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G.", CMN "Siglo XXI", IMSS.
Capítulo 19

Dra. Elizabeth Sánchez Valle
Responsable del Subcomité de Trasplante de Células Hematopoyéticas y Unidad de TCH de la UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G.", CMN "Siglo XXI", IMSS.
Capítulo 7

Dr. Carlos Humberto Sandoval Jiménez
Médico de Base Adscrito al Servicio de Cirugía de Colon y Recto de la UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G.", CMN "Siglo XXI", IMSS.
Capítulo 22

Dr. Ricardo Sandoval Salas
Médico de Base Adscrito al Servicio de Gastroenterología de la UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G.", CMN "Siglo XXI", IMSS.
Capítulo 4

Dr. Eduardo A. Serrano Brambila
Jefe del Servicio de Urología de la UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G.", CMN "Siglo XXI", IMSS.
Capítulos 16, 25

Dr. Salvador Silva López
Hematólogo Adscrito a la UTCH de la UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G.", CMN "Siglo XXI", IMSS.
Capítulo 7

Dr. Juan Oswaldo Talavera Piña
Encargado del Centro de Adiestramiento en Investigación Clínica de la Coordinación de Investigación en Salud del IMSS.
Capítulo 13

Dra. Andrea Valderrama Cruz
Médico de Base Adscrito al Servicio de Anestesiología de la UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G.", CMN "Siglo XXI", IMSS.
Capítulo 26

Dr. Alejandro M. Vargas Aguayo
Jefe del Servicio de Otorrinolaringología de la UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G.", CMN "Siglo XXI", IMSS.
Capítulo 18

Dra. Isidora Vásquez Márquez
Médico de Base Adscrito al Servicio de Anestesiología de la UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G.", CMN "Siglo XXI", IMSS.
Capítulo 27

Dr. Felipe Vázquez Estupiñán
Médico de Base Adscrito al Servicio de Psiquiatría de la UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G.", CMN "Siglo XXI", IMSS.
Capítulo 5

Dr. Aarón Vázquez Hernández
Médico de Base Adscrito al Servicio de Dermatología de la UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G.", CMN "Siglo XXI", IMSS.
Capítulo 9

Dr. Erich Carlos Velasco Ortega
Jefe del Servicio de Angiología de la UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G.", CMN "Siglo XXI", IMSS.
Capítulo 21

Dra. Minerva Vidal Pastrana
Médico de Base Adscrito al Servicio de Anestesiología de la UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G.", CMN "Siglo XXI", IMSS.
Capítulo 26

Dra. Yazmin Zacate Palacios
UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G.", CMN "Siglo XXI", IMSS.
Capítulo 14

Dr. Miriam Zavala Pérez
Médico de Base Adscrito al Servicio de Anestesiología de la UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G.", CMN "Siglo XXI", IMSS.
Capítulo 15

Contenido

SECCIÓN I. MEDICINA CLÍNICA

1. **Tratamiento de la artritis reumatoide** **3**
Mario Pérez Cristóbal, Leonor A. Barile Fabris

2. **Tratamiento y seguimiento del paciente con cáncer diferenciado de tiroides** **17**
Alex Francisco Hernández Martínez, Irma Hernández García

3. **Síndrome de Guillain–Barré** **27**
Ana Lilia Osnaya Rubio, Raúl Carrera Pineda, Daniela Morales Martínez

4. **Hepatitis B y C. Pasado, presente y futuro** **51**
Margarita Dehesa Violante, Ricardo Sandoval Salas

5. **Diagnóstico y tratamiento de la depresión y la ansiedad asociadas a comorbilidad médica** **61**
Irma Corlay Noriega, Blanca Patricia Morales Esponda, Ulises Montero Hernández, Patricia Angulo Camarena, Felipe Vázquez Estupiñán

6. **Actualidades en el diagnóstico y el tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmunitaria** **77**
Guillermo R. Gutiérrez Espíndola, Luis A. Meillón García

7. Trasplante de sangre de cordón umbilical: una realidad en adultos 89
Elizabeth Sánchez Valle, María Margarita Contreras Serratos, Carlos Hernández Pérez, Marco Antonio Martínez Solar, Salvador Silva López, Luis A. Meillón García

8. El corazón en la insuficiencia renal crónica 101
Óscar Orihuela Rodríguez, María de Jesús Fernández Muñoz, Gerardo Morales Mora, David E. García Rubí, Víctor Manuel Cuan Juan

9. Eritema nodoso 119
Aarón Vázquez Hernández, Adriana E. Anides Fonseca

10. Terapia inmunitaria en asma 125
Víctor Manuel Almeida Arvizu, Juan José Matta Campos

11. Infecciones en el paciente diabético 133
Suria Loza Jalil, Arturo Lisker Halpert

12. Insuficiencia renal aguda 145
Silvia Palomo Piñón

13. Influenza tipo A H1N1 en el Hospital de Especialidades del CMN "Siglo XXI" 167
Guillermo Flores Padilla, Fernando Lozano Patiño, Maura Noyola García, Haiko Nellen Hummel, Juan Oswaldo Talavera Piña, Julián Malcolm MacGregor Cooch, Berenice García Guzmán, Juan Carlos Anda

14. Control sanitario del ambiente hospitalario 183
Yazmin Zacate Palacios, Carlos Fredy Cuevas García, Julio Garibaldi Zapatero, Pamela Rodríguez Hernández, Christian Omar Ramírez López

SECCIÓN II. DIAGNÓSTICO

15. Diagnóstico por imagen de las lesiones vasculares cerebrales 213
Miriam Zavala Pérez, Jenaro Díaz Ángeles, Bernardo Cruz Alonso, Vicente Mateo Martínez Galindo, Francisco José Avelar Garnica

16. Nuevo modelo para entrenamiento en cirugía urológica laparoscópica 235
Francisco Ramos Salgado, Efraín Maldonado Alcaraz, Jorge Moreno Palacios, Guillermo Montoya Martínez, Virgilio A. López Sámano, Eduardo A. Serrano Brambila

17. Enteroscopia de doble balón 245
Juan Manuel Blancas Valencia, Víctor Manuel Paz Flores

SECCIÓN III. CIRUGÍA

18. Fonomicrocirugía 261
Aideé Pérez Holguín, Alejandro M. Vargas Aguayo

19. Reconstrucción aloplástica de la articulación temporomandibular 273
Jovita Romero Flores, Eddy Mena Gómez

20. Patología quirúrgica de laringe y tráquea posintubación ... 295
Juan Francisco Peña García

21. Aneurisma de la aorta abdominal 311
Erich Carlos Velasco Ortega, Miguel Carrizalez Vázquez

22. Pólipos colorrectales 327
José Luis Rocha Ramírez, Moisés Freddy Rojas Llanes, Javier Walter Parrado Montaño, Alberto Magaña Reynoso, Carlos Humberto Sandoval Jiménez

23. Hemorragia subaracnoidea 349
Miguel Abdo Toro, Eduardo Magallón Barajas, Gerardo Guinto Balanzar

24. Influencia de las variaciones vasculares en el injerto renal sobre la función del trasplante renal 365
Carmen Gracida Juárez, Ramón Espinoza Pérez, Jorge David Cancino López, Urbano Cedillo López, Araceli Ibarra Villanueva, Ramón Alexis García López

25. Cáncer de próstata 391
Eduardo A. Serrano Brambila, Guillermo Montoya Martínez, Efraín Maldonado Alcaraz

26. Intensidad del dolor posoperatorio en pacientes sometidos a cirugía 409
Antonio Castellanos Olivares, Adriana Cabello Vásquez, Alejandra León Albarrán, Andrea Valderrama Cruz, Minerva Vidal Pastrana

27. Cirugías realizadas con más frecuencia en una unidad médica de alta especialidad 421
Antonio Castellanos Olivares, Isidora Vásquez Márquez, Arlette S. González Ortega

Sección I

Medicina clínica

1

Tratamiento de la artritis reumatoide

Mario Pérez Cristóbal, Leonor A. Barile Fabris

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónica inflamatoria de origen autoinmunitario que puede ser progresiva y debilitante; se presenta en cerca de 1% de los adultos. Ocurre más a menudo entre los 40 y los 60 años de edad. La enfermedad se caracteriza por inflamación crónica de la sinovial articular, lo que resulta en daño articular irreversible que genera dolor y discapacidad.[1] La AR se asocia con un incremento en la mortalidad, en particular en mujeres jóvenes, con reducción de entre 3 y 18 años en la expectativa de vida.

DESARROLLO

Los fármacos modificadores de la enfermedad (FARME) son los pilares del tratamiento de la AR; el metotrexato (MTX) destaca como el medicamento más utilizado, es muy efectivo y bien tolerado.[2] Los objetivos del tratamiento son:

a. Mejorar los signos y síntomas de la enfermedad.
b. Retrasar la progresión confirmada mediante radiografía.
c. Mejorar la calidad de vida evitando la discapacidad.

Los FARME tienen un perfil de seguridad adecuado, con toxicidades e interacciones ya conocidas que se vigilan en la práctica clínica cotidiana; el comienzo

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de su acción es lento, entre uno y tres meses.[3] En el año 2001 la *European League Against Rheumatism* (EULAR) publicó las recomendaciones para el tratamiento de la AR después de hacer una revisión sistemática de la literatura.[4] En un estudio de los diferentes FARME en monoterapia, el MTX y la leflunomida fueron los más eficaces para disminuir los signos y síntomas de la enfermedad, la discapacidad y el daño estructural, al ser comparados con sulfasalazina (SSZ), ciclosporina, azatioprina, cloroquina y tacrolimus.[4,7] En 2010 se llevó a cabo el estudio *Early Rheumatoid Arthritis Network* (ERAN), que incluyó a 616 pacientes con AR temprana, para determinar los factores que influyeron en la decisión del FARME inicial para el tratamiento de la AR; los resultados principales fueron un puntaje alto en el *Health Assessment Questionnaire* (HAQ), conteo articular incrementado, velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva (PCR) elevadas de inicio, nódulos reumatoides y erosiones al principio de la enfermedad; todos los anteriores se consideran factores asociados a mal pronóstico. En los casos con factores de mal pronóstico se utilizó metotrexato como FARME de inicio y se observó que el MTX fue muy eficaz en retrasar la progresión; esto fue confirmado por radiografías y además fue bien tolerado.[5]

En 1999 se publicó el estudio finlandés *Finnish Rheumatoid Arthritis Combination Therapy* (FIN–RACo), que incluyó a 195 pacientes con AR temprana, en el que se comparó terapéutica combinada que incluyó MTX, SSZ e hidroxicloroquina (HCL) y prednisolona) con monoterapia con un solo FARME asociado o no a la prednisolona. Se encontró un porcentaje mayor de pacientes que alcanzaron remisión en el grupo de tratamiento combinado con $p < 0.0001$, sin incrementarse los efectos adversos.[6–8] Cuando los pacientes no respondieron a la monoterapia se realizó combinación de FARME convencionales o con terapéutica biológica con bloqueadores del factor de necrosis tumoral alfa (antiTNF–α), y se obtuvo una adecuada respuesta alcanzándose la remisión en porcentajes altos; así, se concluyó que la terapéutica combinada alcanza un mayor porcentaje de remisión y disminuye la progresión radiográfica a largo plazo.[9,10]

En el estudio *Tight Control for Rheumatoid Arthritis* (TICORA), publicado en 2004, se evaluaron estrategias terapéuticas mediante valoraciones mensuales del tratamiento intensivo que incluyeron puntaje de la enfermedad activa *(disease activity score,* DAS), inyección intraarticular de esteroide si era necesario, y cuando persistía la actividad de la AR se realizaban ajustes del tratamiento en comparación con el tratamiento convencional con valoraciones cada tres meses. Se estudiaron pacientes con AR < 5 años; las modificaciones se realizaron con tratamiento escalonado, para obtener DAS < 2.4. Inicialmente se dio SSZ, después MTX + SSZ + HCL (300 mg/día); el MTX tuvo incrementos en sus dosis hasta llegar a 25 mg y l SSZ hasta 5 g al día; posteriormente se administraron 7 mg/día de prednisolona más MTX, más ciclosporina y después leflunomida para obtener una escala menor de DAS.

La mayor reducción del DAS fue en el grupo de tratamiento intensivo con disminución –3.5 en comparación con –1.9 en el grupo de tratamiento convencional, con $p < 0.0001$. La conclusión del estudio TICORA fue que la estrategia de cuidado intensivo mensual mejoró significativamente la actividad de la AR, disminuyó la progresión radiográfica, aumentó la función física y la calidad de vida sin que se incrementaran los costos del tratamiento.[11]

Otro grupo de fármacos muy importante en el tratamiento de la AR corresponde a los glucocorticoides, ya que mejoran los signos y síntomas de manera más rápida que los FARME, disminuyen la progresión radiográfica y reducen la utilización de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), con lo que se atenúan los efectos adversos a niveles gástrico y renal.[12]

El estudio COBRA, publicado en 1997 con las siglas del título original *(Combinatietherapie Bij Reumatoide Artritis)* comparó la combinación de esteroides, MTX y SSZ *vs.* SSZ sola en la AR temprana; en este estudio doble ciego se incluyó a 155 pacientes asignados de manera aleatoria, con evolución de la AR < 1 año, utilizando dosis de 60 mg de prednisona con disminución gradual de la dosis hasta suspenderla a la semana 28. Los resultados marcaron una diferencia significativa, a favor del grupo con esteroides, en la disminución del número de articulaciones inflamadas, un menor puntaje en el HAQ y menor velocidad de sedimentación globular. Un dato muy importante fue la reducción de la progresión radiográfica hasta los cinco años de seguimiento; así, se concluyó que el esquema COBRA proporciona un rápido y efectivo control de la enfermedad inflamatoria, que disminuye con el tiempo pero se puede mantener si se continúa con un tratamiento agresivo con esteroides, lo cual está limitado por los efectos a largo plazo de éstos.[13] También se ha documentado que los esteroides son efectivos como terapia puente (terapia temporal) para disminuir signos y síntomas de la AR de manera rápida (nivel de evidencia 1B); cuando se adicionan 7.5 mg de prednisona al tratamiento con FARME en la AR temprana se reduce la progresión radiográfica.[12–14] En la AR establecida la dosis < 15 mg de prednisona mejora la actividad de la enfermedad (nivel de evidencia 1A). En resumen, se sabe que la administración de glucocorticoides asociados al tratamiento con FARME produce beneficios clínicos y disminución de la progresión radiográfica que puede extenderse por años; la dosis y el tiempo de administración no están bien establecidos y además la administración por la tarde o por la noche puede reducir la rigidez matutina. Cuando se utilizan esteroides, deben disminuirse de manera gradual para evitar recaída, y se recomienda profilaxis para osteoporosis cuando se empleen durante más de tres meses en dosis mayores de 7.5 mg.[12,14]

En el año 2005 se realizó el estudio BeST (BEst STrategy), que incluyó a 508 pacientes con AR temprana, aleatorizados en cuatro grupos:

- **Grupo 1:** con monoterapia secuencial MTX, SSZ o leflunomida.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

- **Grupo 2:** con tratamiento secuencial en combinación.
- **Grupo 3:** con tratamiento combinado más prednisona.
- **Grupo 4:** con el FARME más biológico (infliximab), el cual es un anti-TNF–α.

La evaluación se efectuó con DAS 44, considerando la remisión con un valor < 2.4; el resultado en el tratamiento inicial fue una mejoría más rápida y menor progresión radiográfica en el grupo de combinación más prednisona (grupo 3) y en el grupo de combinación con infliximab, con $p < 0.001$ al ser comparados con los grupo 1 y 2, destacando el grupo 3 ya que se logró suspender la prednisona en 78% de los pacientes con el mantenimiento de la remisión de la enfermedad con DAS 44 < 2.4.

Otro resultado muy importante se dio en el grupo 4, en el que se logró suspender el infliximab en 50% de los sujetos, con mantenimiento de la remisión. No se encontraron diferencias significativas en los efectos adversos.[15]

El desarrollo de los agentes biológicos representa un importante avance en el tratamiento de la AR, donde el objetivo de dichos fármacos es la regulación de la interacción entre las células efectoras del sistema inmunitario (linfocitos B y T, así como macrófagos), las cuales son causa de la inflamación y el daño estructural articular. Los primeros agentes biológicos aprobados para el tratamiento de la AR son los antiTNF–α, como etanercept, infliximab, adalimumab y más recientemente golimumab y certolizumab, los cuales son eficaces, mejoran los signos y los síntomas y previenen el daño estructural de pacientes con AR, ya que se ha informado que hasta 35% de los pacientes tratados con FARME en combinación no alcanzan la remisión o tienen efectos adversos que obligan a suspender estos tratamientos.[16–18]

Por lo general los pacientes que con más frecuencia no responden a la terapéutica inicial son aquellos que tienen factores asociados a mal pronóstico. En el estudio BeST (seguimiento) se realizó un análisis de regresión logística para determinar los factores de riesgo para progresión radiográfica, encontrándose niveles altos de factor reumatoide (FR), antipéptido citrulinado cíclico (antiCCP), proteína C reactiva elevada y erosiones al inicio de la enfermedad; los pacientes con tratamiento combinado (prednisona o infliximab) tuvieron menor riesgo de progresión radiográfica.[19]

Entre los antiTNF–α aprobados para el tratamiento de la AR está el infliximab, que bloquea la actividad biológica del TNF–α por su unión a las formas solubles y la transmembrana, impidiendo la unión con su receptor y evitando su función; la dosis es de 3 a 5 mg/kg de peso con dosis de impregnación a las semanas 0, 2, 6, y posteriormente cada 8 semanas, por vía intravenosa. En 2004 se evaluó la combinación de infliximab y MTX para el tratamiento de AR temprana (estudio ASPIRE [ASPIRE: *Active–controlled Study of Patients Receiving Infliximab for*

the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset]), que incluyó tres grupos de tratamiento:

- **Grupo 1:** con placebo más MTX, n = 298.
- **Grupo 2:** con infliximab 3 mg/kg más MTX, n–373.
- **Grupo 3:** con infliximab 6 mg/kg más MTX, n–378; la dosis de MTX se aumentó a 20 mg/semana de manera rápida.

La evaluación se realizó con escala DAS a la semana 54, considerándose remisión con DAS < 2.6 con los siguientes resultados: en el grupo 1 con 15% de remisión; en el grupo 2 con 21.2%, y el grupo 3 alcanzó 31% con $p < 0.001$ al comparar el grupo 1 *vs.* el grupo 2 y el 3. La evaluación HAQ también fue mejor en los grupos de infliximab, $p < 0.001$. Éste fue el primer estudio en demostrar que hay superioridad importante en la combinación de infliximab y MTX en comparación con la monoterapia de MTX en cuanto a los síntomas clínicos, puntaje de HAQ, capacidad física y progresión radiográfica con diferencia estadísticamente significativa.[20]

En 2005 se evaluó el tratamiento con infliximab más MTX *vs.* placebo más MTX en pacientes con AR muy temprana y con factores de mal pronóstico; se incluyó a 10 pacientes en el grupo de infliximab más MTX y a 10 en el grupo placebo más MTX con los siguientes resultados: la media de reducción de la sinovitis fue de 5.4 a 3.4 en el grupo de infliximab, y de 6.2 a 5.9 en el grupo placebo con $p < 0.005$, y no se demostraron nuevas erosiones por resonancia magnética en el grupo de infliximab a la semana 54.[21]

El etanercept es una proteína de fusión que se une en dos dominios extracelulares de la forma p75 del receptor TNF para la Fc (fracción constante) de la inmunoglobulina G1 (IgG1) humana. Se administra en dosis de 25 mg dos veces por semana o de 50 mg en dosis semanal por vía subcutánea. El estudio ERA *(Early Rheumatoid Arthritis),* publicado en 2002, incluyó a 512 pacientes con AR temprana tratados con dosis de 20 mg/semana de MTX, monoterapia con 10 mg de etanercept o con 25 mg dos veces por semana por vía subcutánea. La evaluación se realizó a los 24 meses y los grupos con etanercept presentaron una respuesta más rápida y una menor progresión radiográfica al compararse con el grupo de MTX. En cuanto a la HAQ, se obtuvo disminución de 55% en el grupo de 25 mg de etanercept en comparación con 37% en el grupo de MTX con $p < 0.001$, concluyéndose que el etanercept en monoterapia fue significativamente mejor que MTX en el control de la actividad de la enfermedad al detener el daño estructural radiográfico y disminuir la discapacidad a 2 años de seguimiento en pacientes con AR temprana.[22]

En 2004 el estudio TEMPO *(The Trial of Etanercept and Methotrexate with Radiographic Patient Outcomes)* incluyó a 686 pacientes con AR crónica, divididos en tres grupos (grupo 1: MTX en monoterapia; grupo 2: etanercept en mono-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

terapia y grupo 3: combinación de etanercept más MTX) y demostró que el tratamiento combinado de etanercept más MTX fue más efectivo para disminuir el daño articular de acuerdo con la escala Sharp con una diferencia promedio de –3.3 con $p < 0.001$, concluyéndose que la terapéutica combinada de etanercept y MTX fue más efectiva en disminuir la actividad de la enfermedad, reducir la progresión radiográfica y mejorar la capacidad física, al compararse con la monoterapia.[23]

El adalimumab es un antiTNF–α humano que se une específicamente al TNF y neutraliza su función biológica al bloquear la interacción con los receptores p55 y p75 del TNF en la superficie celular. Asimismo, modula la respuesta biológica inducida o regulada por el TNF, incluyendo cambios en los niveles de las moléculas de adhesión que dan cuenta de la migración leucocitaria. En 2006 el PREMIER<DESATAR incluyó a 799 pacientes con AR y su seguimiento fue a dos años; se comparó la eficacia y la seguridad de adalimumab más MTX *vs.* monoterapia con MTX o con adalimumab en la AR temprana, y se demostró que el tratamiento combinado fue mejor en el control de la actividad de la AR y en la disminución de la progresión radiográfica con $p < 0.002$ en el primer año de seguimiento. A los dos años de seguimiento 49% de los pacientes con tratamiento combinado obtuvieron un DAS 28 < 2.6; es decir, se logró la remisión completa al compararse con los grupos de monoterapia con $p < 0.001$.[24]

Del grupo de pacientes tratados con agentes biológicos antiTNF–α aproximadamente 30% no alcanzan una respuesta ACR *(American College of Rheumatology)* de 20% (falla primaria o ineficacia), y en otro grupo de pacientes se puede obtener la remisión de manera inicial, aunque se pierde al transcurrir el tiempo (falla secundaria o resistencia al tratamiento). Por último, está el grupo que no puede continuar con el agente biológico por efectos adversos (infecciones graves, desarrollo de tumores malignos, inducción de trastornos autoinmunitarios y asociados a trastornos desmielinizantes, mielosupresión, deterioro de la clase funcional en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, etc.) que se presentan después del tratamiento con antiTNF–α.[25]

Recientemente se han aprobado otros agentes para el tratamiento de la AR, incrementando el número de opciones terapéuticas para los pacientes con respuesta inadecuada o intolerancia a inhibidores de TNF, o contraindicación para su uso.

El rituximab (RTX) es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la proteína transmembrana CD20 presente en las células B. La proteína CD20 funciona como un canal regulador de flujo iónico y se encuentra en la membrana de las células B.[25] El RTX causa una depleción transitoria y selectiva de las células pre–B, así como en las células vírgenes, las maduras y en las de memoria, sin afectar a las células madre o plasmáticas.[26,27]

El estudio de Edwards y Cambridge (2001) incluyó a cinco pacientes con criterios para AR de acuerdo con el ACR, y cuya enfermedad tenía un control inade-

cuado después del tratamiento secuencial con FARME. Estos pacientes se trataron con 300 mg de rituximab en el día 2 y con 600 mg en los días 8, 15 y 22 por vía intravenosa (IV), con ciclofosfamida (CFM) a razón de 750 mg en los días 4 y 17 por vía IV, y con 30 a 60 mg/día de prednisona durante 22 días. Todos los pacientes alcanzaron una respuesta ACR 50 y tres de ellos una respuesta ACR 70 a los seis meses. La mejoría en la sintomatología fue evidente a los seis meses. Este estudio proporcionó suficiente evidencia del papel de las células B en la AR y de que la depleción de las células B es favorable en el tratamiento de la AR.[28]

En 2005 Keystone realizó un estudio clínico controlado, doble ciego, a 24 semanas, que abarcó a 161 pacientes con AR activa; se aleatorizaron en cuatro grupos:

1. RTX en monoterapia.
2. RTX + MTX.
3. RTX + CFM.
4. MTX solo.

El RTX se administró en dosis de 1 000 mg en dos ocasiones en los días 1 y 15, y se alcanzó una adecuada respuesta ACR 20 (RTX en monoterapia: 65%; RTX + CFM: 76%; RTX+MTX: 73%; MTX: 38%), la respuesta ACR 50 (es decir, 50% de mejoría) y ACR 70% (70% de mejoría) fue significativamente mayor en el grupo de RTX + MTX en comparación con MTX solo, siendo RTX muy efectivo en el tratamiento de AR, seguro y bien tolerado.[29]

La eficacia de RTX en el tratamiento de AR se evaluó en el estudio DANCER *(Dose–Ranging Assessment International Clinical Evaluation of Rituximab in Rheumatoid Arthritis),* que utilizó diferentes dosis de RTX (500 *vs.* 1 000 mg en los días 1 y 15), y glucocorticoides en combinación con dosis estables de MTX; este estudio confirmó los efectos positivos del RTX en pacientes con AR activa. No hubo diferencia en la respuesta ACR 20–ACR 50 con dosis de 500 y 1 000 mg de RTX; sin embargo, hay una tendencia a la mejoría con altas dosis de RTX en la respuesta ACR 70.[30] Este estudio demostró también que los corticosteroides administrados durante los primeros 15 días del tratamiento no contribuyen a la eficacia, pero que la metilprednisolona antes de la administración de RTX sí reduce significativamente la frecuencia de efectos adversos.

En otro estudio de eficacia, el REFLEX *(Randomized Evaluation of Long–Term Efficacy of Rituximab in RA)* mostró que RTX es altamente efectivo en pacientes con AR y con una inadecuada respuesta a uno o más inhibidores de TNF. Se incluyó a 520 pacientes con AR refractarios que aleatoriamente recibieron tratamiento sólo con MTX o con la combinación de MTX + RTX. Aunque este estudio tiene como punto primario la respuesta ACR 20, existe una proporción significativa de pacientes que alcanzaron una mejoría ACR 50 en el grupo de MTX+ RTX (27%) en comparación con MTX solo (5%).[31]

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

En 2007 Keystone y col. realizaron un estudio en 1 039 pacientes en tratamiento con más de un ciclo de rituximab; de éstos, 570 enfermos recibieron dos ciclos, 191 recibieron tres ciclos, 40 tuvieron cuatro ciclos, con un total de 1 669 pacientes–año respecto a la exposición previa a antiTNF–α. La respuesta ACR 20 fue comparable a las 24 semanas en el primero y segundo ciclos de RTX (65 *vs.* 72%); la respuesta EULAR moderada/buena es comparable en ambos ciclos (88 *vs.* 79%). Estos datos indican que los pacientes tratados con cursos repetitivos de RTX tienen una respuesta clínica sustancial, sin evidencia de nuevos eventos adversos.[32]

El *Study Evaluating Rituximab's Efficacy in MTX Inadequate Responders* (SERENE), con 512 pacientes, demostró que la combinación de RTX y MTX es una terapéutica biológica de primera línea, efectiva y bien tolerada en AR activa, con mejoría en la función física, la fatiga y la calidad de vida.[33]

El estudio MIRROR *(Methotrexate Inadequate Responders Randomized Study of Rituximab),* que incluyó a 378 pacientes, concluyó que la dosis de 500 mg de RTX es tan eficaz como la de 1 000 mg, con regímenes de aumento de dosis en la semana 48.[34]

Otros estudios han evaluado la seguridad y la eficacia de RTX, como el SUNRISE *(Study for Understanding Rituximab Safety and Efficacy),* llevado a cabo en 559 pacientes; de éstos, 318 pacientes fueron asignados a un segundo ciclo de RTX, alcanzándose una respuesta ACR 20 en 75% de ellos, ACR 50 en 64% y ACR 70 en 60%, con una mejoría significativa del DAS 28 a las 48 semanas. En conclusión, hay una mejor respuesta cuando se administra un segundo tratamiento de RTX a la semana 24, lo cual mantiene la respuesta hasta la semana 48.[35]

El estudio IMAGE *(International Study in Methotrexate–Naïve Subjects Investigating Rituximab's Efficacy)* evaluó la prevención del daño articular en 750 pacientes con AR temprana y activa, observándose mejoría en la evolución clínica e inhibición del daño articular cuando se combinaron 2 000 mg de RTX más MTX.[36]

En México se han comercializados otros agentes biológicos para el tratamiento de la AR con seguridad y eficacia comprobadas, ya que entre 20 y 40% de los pacientes tratados con antiTNF–α no obtienen una respuesta clínica y radiográfica adecuada.[37–39] Inicialmente, al fallar el primer tratamiento antiTNF–α se cambiaba a un segundo antiTNF–α porque era la única opción; sin embargo, si el paciente presentaba falla primaria o ineficacia primaria, en un alto porcentaje el cambio a un segundo antiTNF–α presentó falla o ineficacia, por lo que se sugiere un agente biológico con diferente mecanismo de acción. Cuando de manera inicial se obtiene respuesta clínica y radiográfica apropiada con el tratamiento antiTNF–α y luego hay falla secundaria o resistencia adquirida, el iniciar un segundo antiTNF–α podría ser una opción terapéutica adecuada. De la misma manera, cuando el paciente presenta efectos adversos o intolerancia al antiTNF–α, puede

darse un segundo antiTNF–α u otros agentes biológicos con mecanismo de acción diferente.[38–40]

En México, el rituximab es el medicamento con mayor experiencia después de los antiTNF–α, ya que se le ha considerado el tratamiento de elección cuando se presenta falla con el antiTNF–α.

Recientemente se han comercializado en México dos medicamentos más: tocilizumab y abatacept. El primero es un inhibidor de IL–6 que en 2006 fue evaluado en el estudio CHARISMA *(The Chugai Humanized Anti–Human Recombinant Interleukin–6 Monoclonal Antibody)* en pacientes con respuesta incompleta a MTX. El objetivo era establecer la eficacia y la seguridad del tocilizumab solo o en combinación con MTX en sujetos con AR de moderada a grave. Incluyó a 359 pacientes luego de que recibieran una dosis estable de MTX durante 4 semanas.

El punto primario fue respuesta ACR 20 a la semana 16 y los objetivos secundarios respuesta ACR 50 y 70, encontrándose respuestas mayores en el grupo de tocilizumab (8 mg) más MTX en ACR 20, 50 y 70 con $p < 0.05$, en comparación con el resto de grupos de FARME combinados con $p < 0.001$. La remisión evaluada por DAS 28 fue de 34% en el grupo de combinación de tocilizumab más MTX, de 17% en tocilizumab solo y de 8% en el grupo MTX solo, con $p < 0.001$.[41]

El abatacept es una proteína de fusión que modula selectivamente una señal coestimuladora clave y necesaria para la activación completa de los linfocitos T que expresan CD 28. La activación completa de los linfocitos T requiere dos señales proporcionadas por las células presentadoras de antígeno: la primera, el reconocimiento de un antígeno específico por un receptor del linfocito T, y una segunda señal coestimuladora que implica la unión de moléculas CD80 y CD86 sobre la superficie del antígeno presentador de células al receptor de CD28 en los linfocitos T. El abatacept inhibe esta segunda vía de coestimulación mediante la unión específica a CD80 y CD86. El estudio ATTAIN *(Abatacept Trial in Treatment of Anti–TNF Inadequate Responders),* publicado en 2005, tuvo como objetivo evaluar la eficacia y la seguridad del abatacept en pacientes con AR y respuesta inadecuada a antiTNF–α. Los puntos primarios por evaluar fueron respuesta ACR 20 y mejoría del HAQ 0.33 respecto a las medias basales a los seis meses.

El abatacept se administró los días 0, 15, 29 y posteriormente cada 28 días; se comparó con placebo y la respuesta ACR 20 fue de 50.4% en el grupo de tratamiento y de 19% en el grupo placebo con $p < 0.001$; ACR 50 y ACR 70 en el grupo de tratamiento fueron de 20% en comparación con 3% en el grupo placebo con $p < 0.003$.

A los seis meses la mejoría en el HAQ fue de 47% en el grupo de tratamiento y de 23% en el grupo placebo con $p < 0.001$. La incidencia de efectos adversos graves fue de 2.3% en cada grupo, concluyéndose que el abatacept produce una

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

mejoría funcional y clínica adecuada en pacientes con poca respuesta a la terapéutica antiTNF–α.[42]

El Colegio Mexicano de Reumatología (CMR) realizó un consenso en el año 2006 y creó su guía de recomendaciones para el uso de agentes biológicos:[43]

1. **Selección del paciente.** Diagnóstico de artritis reumatoide de acuerdo con los criterios del *American College of Rheumatology* (1999). DAS > 5.8 en dos ocasiones (separadas a intervalo de un mes) durante seis semanas o más.
2. **Falla a la terapéutica previa.** A dos o más fármacos modificadores de la enfermedad (sales de oro, hidroxicloroquina, SSZ, D–penicilamina, azatioprina, metotrexato o leflunomida), uno de ellos el metotrexato.

   Definición de tratamiento apropiado: tratamiento de seis meses, o más, con dos meses o más con las dosis máximas recomendadas, a menos que la falta de tolerancia afectase su utilización.

   Tratamiento por menos de seis meses si se hubiese suspendido por intolerancia, toxicidad o contraindicación.
3. **Contraindicaciones.** Embarazo o lactancia. Infección activa. Alto riesgo de infección: úlceras crónicas en las piernas. Antecedente de tuberculosis. Antecedente de hepatitis B. Artritis séptica en los 12 meses previos. Infección de una articulación artificial (protésica) en los 12 meses previos, o en cualquier momento si la prótesis permanece en su sitio. Infección pulmonar recurrente o persistente. Utilización de sonda urinaria. Insuficiencia cardiaca congestiva grados 3 o 4 (según la clasificación de la *New York Heart Association,* NYHA). Antecedente de lupus eritematoso sistémico (LES) o esclerosis múltiple. Estado premaligno o maligno; se excluye carcinoma de células basales, neoplasias diagnosticadas y tratadas 10 años antes.
4. **Precauciones.** Utilizar un método anticonceptivo seguro. Infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).
5. **Evaluación de la enfermedad.** DAS 28.
6. **Evaluación de seguridad.** Biometría hemática, transaminasas, pruebas de función hepática, química sanguínea, anticuerpos antinucleares, anticuerpos anti–DNA. Evaluación clínica para la identificación de tuberculosis latente, insuficiencia cardiaca, infecciones, enfermedades desmielinizantes y neoplasias.
7. **Suspensión del tratamiento.** Falla terapéutica: insuficiencia para alcanzar una mejoría > 1.2 en el DAS o una reducción del DAS = 3.2 después de tres meses de tratamiento. Si no se alcanza cualquiera de estos cambios, el tratamiento puede sostenerse por seis meses más sin que haya habido cambios en otros parámetros; por ejemplo, si se redujo la dosis de esteroides, pero no más de tres meses adicionales cuando no haya habido cambio en el DAS.

8. **Enfermedad maligna.** Desarrollo de eventos adversos graves. Embarazo (suspensión temporal del tratamiento). Infección grave (suspensión temporal). Procedimientos quirúrgicos (suspensión temporal).

CONCLUSIONES

La AR es una enfermedad crónica inflamatoria, de origen desconocido, que requiere un diagnóstico muy temprano para iniciar el tratamiento lo antes posible a fin de suprimir la inflamación persistente y con esto disminuir o retrasar la progresión radiográfica; todo lo anterior es para mejorar la calidad de vida y reducir la morbimortalidad asociada a esta enfermedad. Actualmente se cuenta con varios grupos de FARME sintéticos y biológicos, además de los esteroides, que con su combinación logran la remisión en un alto porcentaje de pacientes mejorando la capacidad funcional, disminuyendo el número de incapacidades laborales por actividad de la enfermedad, evitando hospitalizaciones por complicaciones asociadas a la enfermedad y disminuyendo el número de cirugías (prótesis articulares). Los medicamentos para tratar la AR tienen un buen perfil de seguridad y eficacia.

REFERENCIAS

1. **Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA *et al.:*** Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;130(6):478–486.
2. **Yelin E, Henke C, Epstein WV:** The work dynamics of the person with RA. *Arthritis Rheum* 1987;30:507–512.
3. **Anderson JJ, Wells G, Verhoeven AC *et al.:*** Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:22–29.
4. **Walsh NC, Crotti TN, Goldring SR, Gravellese EM:** The effects of inflammation on bone. *Immunol Rev* 2005;208:228–251.
5. **Rachapalli SM, Walsh DA *et al.:*** Choy on behalf of the Early Rheumatoid Arthritis Network (ERAN) First–line DMARD choice in early rheumatoid arthritis–do prognostic factors play a role? *Rheumatology* 2010;49:1267–1271.
6. **Möttönen T, Hannonen P, Leirisalo–Repo M, Nissilä M, Kautiainen H *et al.:*** Comparison of combination therapy with single–drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. FIN–RACo Trial Group. *Lancet* 1999;353(9164):1568–1573.
7. **Gaujoux–Viala C, Smolen JS, Dougados M, Martin–Mola E *et al.:*** Extended report: current evidence for the management of rheumatoid arthritis with synthetic disease–modifying anti–rheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69: 1004–1009.
8. **Feely MG, O'Dell JR:** Update on the use of conventional disease–modifying anti–rheumatic drugs in the management of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2010;22(3): 316–320.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

9. **Choy EHS, Smith C, Dore CJ, Scott DL:** A meta–analysis of the efficacy and toxicity of combining disease–modifying anti–rheumatic drugs in rheumatoid arthritis based on patient withdrawal. *Rheumatology* 2005;44:1414–1421.
10. **Goekoop YPM, Allaart CFR, Breedveld FC, Dijkmans BAC:** Combination therapy in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13(3):177–183.
11. **Grigor C, Capell H, Stirling A *et al.:*** Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single–blind randomized controlled trial. *Lancet* 2004;364:263–269.
12. **Silva Fernández L, Fernández Castro M, Andreu Sánchez JL:** Uso de glucocorticoides en la artritis reumatoide. ¿Cuándo y cómo deben usarse los esteroides en la artritis reumatoide? *Reumatol Clín* 2007;3(6):262–263.
13. **Boers M, Verhoeven AC, Markussen HM, Laar AFJ van de, Westhovens R *et al.:*** Randomized comparison of combined step–down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1997;350:309–318.
14. **Gorter SL, Bijlsma JW, Cutolo M, Gómez–Reino J, Smolen JS *et al.:*** Extended report: Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with glucocorticoids: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1010–1014.
15. **Allaart CF, Breedveld FC, Dijkmans BA:** Treatment of recent–onset rheumatoid arthritis: Lessons from the BEST study. *J Rheumatol* 2007;34(Suppl 80):25–33.
16. **Tarner IH, Muller–Ladner U, Gay S:** Emerging targets of biologic therapies for rheumatoid arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007;3:336–345.
17. **Yvonne PM, Goekoop–Ruiterman MD, de Vries–Bouwstra JK *et al.:*** Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis – a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146:406–415.
18. **Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P *et al.:*** EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease–modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010;69:964–975.
19. **Visser K, Goekoop–Ruiterman YPM, de Vries–Bouwstra JK *et al.:*** Clinical and epidemiological research concise report. A matrix risk model for the prediction of rapid radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis receiving different dynamic treatment strategies: post hoc analyses from the BeSt study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1333–1337.
20. **St. Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM *et al.:*** Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial for the active–controlled study of patients receiving infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis of early onset study group. *Arthritis Rheum* 2004;50(11):3432–3443.
21. **Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Furst D *et al.:*** Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004;50:1051–1065.
22. **Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR *et al.:*** Etanercept *versus* methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two–year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum* 2002;46:1443–1450.
23. **Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J *et al.:*** Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double–blind randomized controlled trial. *Lancet* 2004; 363:675–681.

24. **Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K *et al.:*** The PREMIER study: a multicenter, randomized, double–blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate *versus* methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006;54:26–37.
25. **Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH *et al.:*** A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1586–1593.
26. **Keystone EC:** B cells in rheumatoid arthritis: from hypothesis to the clinic. *Rheumatol* 2005;44(S2):8–12.
27. **Emery P, Fleischmann R, Filipowicz A, Schechtman LS, Kavanaugh A *et al.:*** The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006;54;1390–1400.
28. **Edwards JC, Cambridge G:** Sustained improvement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B lymphocytes. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40(2):205–211.
29. **Keystone EC:** B cells in rheumatoid arthritis: from hypothesis to the clinic. *Rheumatol* 2005;44(S2):8–12.
30. **Emery P *et al.:*** The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double–blind, placebo–controlled, dose–ranging trial. *Arthritis Rheum* 2006;54(5):1390–1400.
31. **Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA *et al.*,** REFLEX Trial Group: Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti–tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double–blind, placebo–controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty–four weeks. *Arthritis Rheum* 2006;54(9): 2793–2806.
32. **Keystone E, Fleischmann R, Emery P, Furst DE *et al.:*** Safety and efficacy of additional courses of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56: 3896–3908.
33. **Emery P, Deodhar A, Rigby WF *et al.:*** Efficacy and safety of different doses and retreatment of rituximab: a randomized, placebo–controlled trial in patients who are biological naïve with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate (Study Evaluating Rituximab's Efficacy in MTX iNadequate rEsponders (SERENE). *Ann Rheum Dis.* Publicado en línea el 20 de mayo de 2010.
34. **Rubbert–Roth A, Tak PP, Zerbini C *et al.:*** Shaw on behalf of the MIRROR Trial Investigators. Efficacy and safety of various repeat treatment dosing regimens of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: results of a Phase III randomized study (MIRROR). *Rheumatology* Acceso adelantado publicado el 12 de mayo de 2010.
35. **Mease PJ, Cohen S, Gaylis NB, Chubick A, Kaell AT *et al.:*** Efficacy and safety of retreatment in patients with rheumatoid arthritis with previous inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: results from the SUNRISE trial. *J Rheumatol* 2010;37(5):917–927.
36. **Tak P–P, Rigby W, Rubbert A *et al.:*** *Rituximab improved physical function and quality of life in patients with early rheumatoid arthritis: Results from a randomized active comparator placebo controlled trial of rituximab in combination with methotrexate compared to methotrexate alone in patients naive to methotrexate (IMAGE study).* Program and abstracts of the 2009 European League Against Rheumatism (EULAR) Scientific Meeting, 10 a 13 de junio de 2009, Copenhague, Dinamarca.
37. **Lipsky PE, van der Heijde DM, St. Clair EW, Furst DE, Breedveld FC *et al.:*** Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti–Tumor Necrosis Factor Trial

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med* 2000;343 (22):1594–1602.

38. **Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW *et al.:*** Adalimumab, a fully human anti–tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003;48(1):35–45.
39. **Kamal KM, Madhavan SS, Hornsby JA, Miller LA, Kavookjian J *et al.:*** Use of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a national survey of practicing United States rheumatologists. *Joint Bone Spine* 2006;73:718–724.
40. **Buch MH:** Sequential use of biologic therapy in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2010;22(3):321–329.
41. **Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, Pavelka K, Broll J *et al.:*** CHARISMA study group double–blind randomized controlled clinical trial of the interleukin–6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis & Rheumatism* 2006;54(9):2817–2829.
42. **Genovese MC, Becker JC, Schiff M, Luggen M, Dougados M *et al.:*** Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor α inhibition. *N Engl J Med* 2005;353: 1114–1123.
43. Guías y recomendaciones del Colegio Mexicano de Reumatología para el uso de agentes biológicos en enfermos reumáticos. Comité Mexicano del Consenso de Biológicos. Colegio Mexicano de Reumatología. *Reumatol Clin* 2006;2(2):78–89.

2

Tratamiento y seguimiento del paciente con cáncer diferenciado de tiroides

Alex Francisco Hernández Martínez, Irma Hernández García

INTRODUCCIÓN

El cáncer de tiroides es la neoplasia maligna más frecuente de la consulta endocrinológica. Los informes estadísticos señalan que, en EUA, este cáncer tiene una incidencia de más de 33 000 casos anuales, con una prevalencia que supera los 360 000 casos. De acuerdo con el Registro Nacional de Neoplasias, en el año 2002 hubo en México 459 muertes causadas por este tumor. Hay razones que hacen pensar que su mayor incidencia está en función de un incremento real, aunque este aumento también se explica en parte por la mayor frecuencia con que se identifican los nódulos mediante ultrasonidos del cuello.

De los cánceres tiroideos el más frecuente (95% de los casos) es el carcinoma diferenciado (CDT), el cual incluye a los carcinomas papilar, folicular y de células de Hurthle. El carcinoma anaplásico, caracterizado por su alta agresividad, constituye sólo 5% de las neoplasias malignas de esta glándula y se considera el grado extremo de progresión y evolución hacia un estado de indiferenciación del CDT.

La presentación clínica más común del CDT es un nódulo en la cara anterior del cuello, por lo general es palpable y tiene dimensiones ultrasonográficas superiores a 10 mm en alguno de sus diámetros. Menos frecuente es el microcarcinoma, que por definición es una lesión de muy bajo riesgo, única y con dimensiones menores de 10 mm, no invade cápsula ni vasos y no tiene metástasis ganglionares. Los microcarcinomas se detectan de manera incidental en cirugías de tiroides por bocio benigno y son también un hallazgo en estudios de necropsia.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ETIOPATOGENIA MOLECULAR

Se han identificado diversos estímulos mitogénicos que resultan en proliferación de las células del epitelio folicular tiroideo y entre ellos se incluyen hormonas (p. ej., TSH), factores de crecimiento, citocinas y otros. Estos estímulos generan una actividad que alcanza el núcleo con señales proliferativas y de diferenciación celular. Algunas de estas señales producen un estado de inestabilidad genómica cuya resultante es la generación de proteínas oncogénicas. Ejemplo de lo anterior es la mutación BRAF V600E. BRAF es una de las tres isoformas de una cinasa de serina/treonina perteneciente a la familia de proteínas RAF. La sustitución de ácido glutámico por valina en la posición 600 genera una proteína altamente oncogénica que estimula en forma sostenida la vía MAPK (proteína cinasa activada por mitógeno). La mutación BRAF es muy característica del carcinoma papilar de tiroides, y en estudios moleculares se ha identificado hasta en 70% de éstos.

Las mutaciones de la proteína RAS están también relacionadas con CDT. RAS controla una serie de cinasas que son críticas en la proliferación celular. Se han identificado mutaciones de RAS en 10 a 20% de los carcinomas papilares.

Por otra parte, se han observado rearreglos por translocaciones intracromosómicas e intercromosómicas que dan como resultado genes quiméricos que sintetizan proteínas activadas constitutivamente que favorecen también el estado de inestabilidad genómica ya acotado. De estas translocaciones se ha ejemplificado la proteína de fusión Pax8/PPARγ, de la cual resulta una proteína con características antiapoptósicas que se encuentra en adenomas y carcinomas foliculares. La mutación por rearreglo ret/PTC se ha identificado en el cáncer papilar infantil con antecedente de exposición a radiación. Otro rearreglo oncogénico es la fusión NTKR 1 (receptor tipo 1 de la cinasa de tirosina neurotrópica) con TMP3 (tropomiosina no muscular) y algunas otras.

El estado de indiferenciación correspondiente al carcinoma anaplásico está ligado a mutaciones de genes supresores de tumores. Para esta neoplasia altamente agresiva se han descrito mutaciones del gen que codifica a la proteína P53 y a PTEN (homólogo de fosfato y tensina). De la proteína P53 se sabe que tiene funciones antiproliferativas a través de la modulación y el control del ciclo celular, incluidos la reparación del DNA y la promoción de la apoptosis. La expresión de una p53 no funcional en el cáncer anaplásico (quizá el más agresivo de los cánceres que pueden presentarse en el ser humano) es probablemente la resultante final de una serie de alteraciones genéticas que empezaron con una mutación o un rearreglo genético. La exposición de la glándula tiroides a radiación ionizante constituye un factor de riesgo fuertemente asociado al desarrollo de un nódulo maligno, como lo confirmó en proporciones catastróficas el accidente nuclear de Chernobyl de 1986. La radiación del cuello por motivos terapéuticos (p. ej., antecedente de linfoma o de otras neoplasias) también está ligada a este mayor riesgo.

DIAGNÓSTICO

La biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) es el procedimiento diagnóstico con el que se identifica la naturaleza maligna o potencialmente maligna de un nódulo tiroideo. Su principal limitación está dada para las neoplasias foliculares, debido a que la citología no discierne entre lesiones benignas y lesiones malignas. El carcinoma folicular sólo puede diagnosticarse mediante análisis histopatológico de estudios transoperatorios o definitivos.

El CDT es más frecuente en mujeres que en varones (relación 3:1). En las pruebas de función tiroidea es común el estado eutiroideo, aunque en ocasiones se detectan niveles ligeramente altos de TSH con cifras normales de T_4 libre (hipotiroidismo subclínico). Los nódulos en pacientes con hipertiroidismo franco o subclínico (esta última situación es definida como TSH suprimida con nivel de T_4 libre normal) y con gammagramas con hipercaptación nodular rara vez se asocian con malignidad.

En el CDT se han identificado diversos factores asociados a un comportamiento más agresivo, lo que implica también mayores probabilidades de persistencia, recurrencia y riesgo de muerte; entre ellos se describen:

a. Edad en el momento de la presentación. En general el CDT tiene un comportamiento más agresivo cuando se detecta en pacientes menores de 20 y mayores de 40 años.
b. Tamaño de la lesión principal. Los tumores de más de 4 cm son más agresivos.
c. Presencia de metástasis locorregionales y a distancia.
d. Subtipos histológicos. Algunas variantes, como el carcinoma papilar de células altas y el insular, tienen mayor agresividad, esto a diferencia de la variante clásica.
e. Presencia de mutación BRAF. Como ya se mencionó, este trastorno molecular es exclusivo del carcinoma papilar y su expresión está asociada a una conducta biológica más agresiva.
f. Tratamiento. Los procedimientos quirúrgicos menores a la tiroidectomía total o casi total, así como el no administrar yodo radioactivo y no mantener una terapéutica supresiva de TSH, se asocian a un riesgo mayor de recurrencia tumoral.

TRATAMIENTO

El tratamiento del CDT se basa fundamentalmente en tres estrategias secuenciales: cirugía, administración de yodo radioactivo y supresión de niveles de TSH.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La radioterapia externa y la quimioterapia tienen un beneficio limitado y sus indicaciones se circunscriben a situaciones particulares.

Cirugía

La cirugía por realizar en CDT debe ser la tiroidectomía total o casi total (CT). En esta última se reseca la glándula, excepto su cápsula posterior, para minimizar el riesgo de hipoparatiroidismo. También se deben resecar los grupos ganglionares afectados (casi siempre los ganglios del compartimento anterior y los ipsilaterales al nódulo). Es muy recomendable realizar un ultrasonido (US) previo a la cirugía.

Históricamente ha existido debate sobre la extensión de la cirugía que ofrece el máximo beneficio. Dos argumentos sustentan que el procedimiento quirúrgico por realizar es la tiroidectomía total o casi total:

1. El alto riesgo de diseminación intraglandular vía linfática.
2. La naturaleza policlonal (multifocal) del CPT, confirmada mediante análisis del patrón de inactivación del cromosoma X.

La tiroidectomía quirúrgica completa significa resecar el tejido tiroideo en su totalidad, lo que muy rara vez se logra. Por lo regular queda tejido microscópico y son prueba de esto:

a. La detección de tejido tiroideo residual captante de yodo radioactivo (rastreos "positivos" en cuello) en pacientes sometidos a tiroidectomía "total".
b. La detección de niveles circulantes de tiroglobulina aun semanas después de realizada la cirugía. Sólo la tiroidectomía total (o casi total) combinada con la administración de una dosis ablativa de yodo radioactivo es capaz de erradicar en su totalidad la presencia de tejido tiroideo.

Complicaciones bien conocidas de la cirugía son la lesión del nervio recurrente laríngeo y el hipoparatiroidismo. Éstas son menos frecuentes en manos expertas, de ahí que la cirugía del CDT sólo deba realizarla el cirujano experimentado y conocedor de esta patología.

Yodo radioactivo

La tiroides es la única estructura del cuerpo que concentra y organifica al yodo. Otros tejidos también lo retienen, como las glándulas salivales, las glándulas ma-

marias y la mucosa gástrica, pero sin realizar el proceso de organificación. El isótopo 131 del yodo (^{131}I) es el que se emplea y su radiación beta es capaz de eliminar vestigios de tejido tiroideo donde podrían alojarse las células cancerosas. Esto además facilita el seguimiento midiendo niveles de tiroglobulina.

Para asegurar que el yodo radioactivo sea captado por el tejido tiroideo residual se recomienda reducir el consumo de alimentos enriquecidos con yodo (p. ej., sal yodada, pescados y mariscos, conservas, pan, etc.), lo que debe implementarse desde dos semanas antes de su administración; también debe evitarse el contacto con productos no alimenticios que contengan yodo en alta concentración (p. ej., antisépticos bucales ricos en yodopovidona, fármacos como la diyodohidroxiquinoleína, jarabes para la tos, etc.).

Una situación bastante incómoda está ligada al uso de agentes de contraste (enriquecidos en yodo) comúnmente utilizados en estudios de tomografía (sobre todo cuando ésta se realizó antes de la cirugía), ya que obliga a esperar la eliminación del yodo contenido por dichos agentes, lo que retarda hasta por cuatro meses la administración del ^{131}I. Una situación similar concierne al antiarrítmico amiodarona. Esta molécula está altamente enriquecida en yodo, lo que aunado a su naturaleza altamente lipofílica hace que se acumule en el tejido adiposo. Su total depuración se da sólo después de varios meses después de haberse retirado este fármaco.

La administración de la dosis terapéutica de yodo radioactivo requiere que la concentración de TSH se incremente. Este objetivo se alcanza mediante dos estrategias:

1. La primera y más común es permitir que la TSH endógena se eleve espontáneamente en tres a cinco semanas después de realizada la tiroidectomía. Esto también significa que el paciente estará profundamente hipotiroideo y con las desventajas clínicas propias de este estado, lo cual puede agravar comorbilidades como la hipertensión arterial y la cardiopatía isquémica. Debe también incluirse la incapacidad laboral como un efecto adverso del hipotiroidismo.
2. La segunda estrategia para elevar los niveles de tirotrofina es mediante la administración intramuscular de TSH recombinante humana (rhTSH), lo que en una situación ventajosa permite que el paciente se mantenga eutiroideo por tratamiento con levotiroxina administrada desde la cirugía.

Otra situación favorable con el empleo de la rhTSH es la menor exposición a radiación favorecida por mantenimiento de la depuración renal al estar el paciente eutiroideo. La principal desventaja de la rhTSH es su alto costo.

Existe debate sobre cuál es la dosis de ^{131}I que debe administrarse. En general, la dosis de yodo radiactivo que se administra es bajo un esquema empírico y está entre los 100 y los 200 mCi.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

En México es obligatorio el aislamiento hospitalario en cuartos blindados y el egreso se indica sólo cuando disminuye la radiación (por lo general 72 h).

Se dispone de informes que ilustran las ventajas de realizar dosimetrías corporales o tumorales, a fin de indicar la dosis ideal de yodo radioactivo por administrar. Estos procedimientos se basan en cálculos y mediciones complicadas y aun en EUA son pocos los centros donde se realizan estas dosimetrías.

En el caso de las mujeres es de suma importancia descartar el embarazo y evitarlo hasta por un año después de haber recibido el ^{131}I. Se debe informar a todos los pacientes sobre el riesgo de desarrollar sialoadenitis y alteraciones gonadales, las cuales suelen ser transitorias.

En cuanto al tratamiento, debe señalarse que se han introducido estrategias terapéuticas farmacológicamente sofisticadas, dirigidas contra blancos moleculares específicos diversos (inhibidores de angiogénesis, inductores de rediferenciación, bloqueadores del receptor de la cinasa de tirosina, inhibidores de moléculas de señalización, inductores de apoptosis, etc.), como el motesanib, el imatinib, la talidomida, el celecoxib, el valproato, etc. En general, los informes publicados son de estudios abiertos en series que incluyen a pocos pacientes, o de casos aislados en sujetos con tumores metastásicos o indiferenciados en quienes se agotó el beneficio del "tratamiento convencional" y que tienen un mal pronóstico. Los resultados indican beneficios limitados o nulos, pero abren la posibilidad de nuevas y promisorias alternativas de tratamiento.

Supresión de TSH

La TSH es un factor mitogénico promotor del crecimiento del tejido tiroideo tanto benigno como maligno. Así, el CDT es en cierta forma una neoplasia hormonalmente dependiente de TSH cuyas recidivas y recrecimiento tumoral se han asociado a presencia de niveles normales o altos de esta hormona hipofisaria (de manera análoga a como el carcinoma de mama es dependiente de estrógenos o el carcinoma de próstata, de andrógenos). El tratamiento sustitutivo con levotiroxina, si bien primariamente está dirigido a cubrir el estado hipotiroideo, tiene como objetivo mantener indetectables los niveles de TSH o en algunos pacientes, principalmente por presencia de comorbilidad cardiovascular, dentro del límite inferior de los valores normales.

SEGUIMIENTO

Como en otras neoplasias malignas, en el CDT se debe vigilar al paciente debido a la posibilidad de persistencia o recurrencia de la enfermedad, la que puede pre-

sentarse incluso varios años después de completado el tratamiento primario. La mayoría de las recurrencias se presentan en la primera década de haberse completado el tratamiento primario.

Aunque el pronóstico en CDT por lo general es favorable, su persistencia y su recurrencia están ligadas al riesgo de muerte por este cáncer. Por ello se deben identificar los factores de riesgo ya mencionados (edad, tamaño de la lesión, subtipo histológico, etc.) a fin de establecer la intensidad y la periodicidad con que se debe hacer su seguimiento. Aun un microcarcinoma (tumor < 1 cm) puede ser letal, aunque hay que aclarar que para que esto ocurra en un carcinoma de estas pequeñas dimensiones se deben presentar situaciones particularmente desfavorables, incluida la conducta biológica agresiva (¿BRAF o P53 mutados?), que hacen de la mortalidad por microcarcinoma una condición sumamente rara. El paciente con historia de CDT debe ser vigilado toda la vida.

La detección de niveles plasmáticos de tiroglobulina (Tg) es el método estándar para identificar en qué pacientes persiste o recurre esta neoplasia.

La Tg es una glucoproteína sintetizada sólo por el tejido tiroideo sano o canceroso. De esto se espera que sus niveles sean indetectables en pacientes totalmente tiroidectomizados que además, como ya se mencionó, hayan recibido una dosis ablativa con yodo radioactivo. Su medición debe realizarse de preferencia en presencia de niveles altos de TSH, ya sea endógena en hipotiroidismo por retiro intencional de levotiroxina o bien mediante la administración de rhTSH en paciente eutiroideo. Es así como la Tg se convierte en el marcador tumoral que revela persistencia o recurrencia de la enfermedad. Su limitante es la presencia en plasma de anticuerpos anti–Tg que interfieren con el ensayo de Tg (detectados hasta en 20% de los pacientes con CDT, a diferencia de 10% de una población normal que no tenga enfermedad tiroidea).

En raras ocasiones puede encontrarse a pacientes con estudios de imagen positivos (US o placa de tórax) con niveles de Tg suprimidos o bajos. Una característica de los carcinomas anaplásicos es la discordancia que existe entre el volumen tumoral y los niveles de Tg no tan elevados; esto traduce pérdida funcional para sintetizar Tg por parte del tejido anaplásico.

La localización del tejido tumoral productor de Tg se logra principalmente mediante US del cuello, ya que es esta región el primer sitio de relevo donde puede persistir o recurrir el tejido canceroso maligno. Éste es un estudio de imagen que debe realizarse de manera periódica. En general, si se detecta actividad combinando la medición de los niveles de Tg elevados con US positivo, se deberá reintervenir quirúrgicamente a fin de resecar los ganglios metastásicos. La placa radiográfica de tórax puede identificar actividad pulmonar macroscópica, por lo general con niveles muy altos de Tg (casi siempre > 100 ng/mL).

Respecto a la tomografía axial computarizada (TAC), es conveniente mencionar de nuevo que los agentes de contraste producen "bloqueo" de la captación del

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

isótopo durante tiempo prolongado por parte del tejido neoplásico, lo que obliga a posponer la administración de dosis subsecuentes de yodo radioactivo.

Por su baja sensibilidad, el rastreo diagnóstico con una dosis de ^{131}I es un estudio que no debe usarse como rutinario en la búsqueda de la enfermedad. Su indicación debe limitarse tan sólo a ciertos casos. Debe tomarse en consideración que realizarlo conlleva el riesgo del "fenómeno del aturdimiento", definido como la incapacidad del tejido tiroideo maligno de captar una dosis terapéutica de ^{131}I después de haberse administrado una dosis diagnóstica del mismo isótopo.

Debe considerarse la tomografía por emisión de positrones (PET), o de preferencia PET/TC, para localizar enfermedad metastásica en quienes tengan niveles detectables de Tg, lo que delata presencia de actividad tumoral, pero enfermedad no visible en estudios de imagen convencionales (US, TAC, resonancia magnética). Tener una PET positiva es un dato asociado a mal pronóstico.

El tratamiento del CDT es multidisciplinario. El endocrinólogo debe coordinar su tratamiento y su seguimiento.

EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CMN "SIGLO XXI"

En este hospital el Servicio de Endocrinología concentra en su Clínica de Cáncer de Tiroides una población de más de 500 pacientes con CDT. Casi la mitad de esta población es de pacientes referidos y parcialmente tratados en otras unidades.

El tratamiento y el seguimiento de cada uno de los casos están estrictamente apegados a las recomendaciones dadas por la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología (SMNE), así como las de la *American Thyroid Association* (ATA).

En un análisis de la serie de dicha institución, limitada a 150 pacientes, se describieron sus características demográficas. Destacaron los siguientes datos, incluida la asignación de riesgo otorgado a cada paciente: 93.3% de los cánceres se presentó en mujeres, la mediana de edad en el momento del diagnóstico fue de 43.5 años. En 7.3% se encontró antecedente familiar de CDT. 10.7% tenían antecedente de enfermedad tiroidea previa y 2.7% de los pacientes tenían el antecedente de exposición a radiación ionizante.

La presentación clínica más común fue un nódulo palpable en cuello (87.3%); en 10.7% de los pacientes se detectó el carcinoma de manera incidental; en 15.3%, la disfonía fue un dato clínico inicial.

De 110 aspirados con aguja fina realizados, el informe de la citología fue de CPT en 56.4%, como neoplasia folicular en 28.2%, y en el resto se informó la citología como "material inadecuado".

A la mayoría de los pacientes se les realizó tiroidectomía total (147 casos) y en 3 casos la tiroidectomía fue casi total. En 113 pacientes se incluyó disección del compartimento anterior. Los 147 sujetos recibieron ablación con yodo radiactivo con dosis promedio de 150 mCi.

Todos los pacientes estaban bajo tratamiento supresivo de TSH. El informe histopatológico final fue de CPT variante clásica en 67.3% de los casos y de CPT variante folicular en 22%. En 4% de los casos se identificaron variantes agresivas. El carcinoma folicular se encontró en tan sólo 2.7% de los casos (un porcentaje menor a lo informado en la mayor parte de las series).

A todos los pacientes se les estratificó por riesgo, utilizando la clasificación propuesta por la SMNE. Deber señalarse que casi la mitad de los pacientes (49.3%) tenían un riesgo alto, mientras que en el resto era un riesgo muy bajo o bajo; esto se explica por el retraso en el envío de los pacientes al hospital de especialidades. El seguimiento de los pacientes es por tiempo indefinido y se espera que la población de este tipo de pacientes siga creciendo.

REFERENCIAS

1. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas en México 2001. Disponible en: http://www.dgepi.salud.gob.mx/diveent/rhnm–01/rhnm–01.htm.
2. **Xing M:** BRAF mutation in papillary thyroid cancer: pathogenic role, molecular basis, and clinical implications. *Endocr Rev* 2007;28:742–762.
3. **Weber KB, McDermott MT:** Oncogenes in thyroid cancer. En: Wartofsky L, van Nostrand D: *Thyroid cancer. A comprehensive guide to clinical management*. Humana Press, 2006: 41–53.
4. **Mazzaferri E, Kloss RT:** Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1447–1463.
5. **Shattuck TM, Westra WH, Ladenson PW, Arnold A:** Independent clonal origins of distinct tumor foci in multifocal papillary thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 2005;352:2406–2412.
6. **Sherman S:** Targeted therapy of thyroid cancer. *Biochem Pharmacol* 2010;80:592–601.
7. **Cooper D, Specker B, Ho M *et al.:*** Thyrotropin suppression and disease in patients with differentiated thyroid cancer: Results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. *Thyroid* 1998;8:737–744.
8. **McGriff NJ, Csako G, Gourgiotis L *et al.:*** Effects of thyroid hormone suppression therapy on adverse clinical outcomes in thyroid cancer. *Ann Med* 2002;34:554–564.
9. **Rutten E:** Diagnostic value of serum thyroglobulin measurements in the follow–up of differentiated thyroid carcinoma, a structured meta–analysis. *Clin Endocrinol* 2004;61:61–74.
10. **Wang W, Macapinlac H, Larson SM *et al.:*** [18F]–2–fluoro–2–deoxy–D–glucose positron emission tomography localizes residual thyroid cancer in patients with negative diagnostic ^{131}I whole body scans and elevated serum thyroglobulin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2291–2302.
11. Guía clínica para el diagnóstico y tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides. En: www.endocrinologia.org.mx/v2/paginas/consenso.php.
12. **Cooper DS *et al.:*** Revised American Thyroid Association Management guidelines for

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19(11):1167–1214.

13. **Hernández Martínez A, Hernández García I, Jervis Solines P *et al.:*** Carcinoma diferenciado de tiroides en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "Siglo XXI", IMSS. Análisis enfocado en niveles de tiroglobulina estimulada de acuerdo a grupos de riesgo. *Rev Endocrinol Nutr* 2010;18:6–10.

3

Síndrome de Guillain–Barré

Ana Lilia Osnaya Rubio, Raúl Carrera Pineda,
Daniela Morales Martínez

INTRODUCCIÓN

La polirradiculopatía desmielinizante aguda inflamatoria es un proceso desmielinizante de los nervios periféricos de tipo monofásico y con remisión espontánea. Constituye un conjunto de manifestaciones clínicas que se caracterizan como diferentes subtipos de trastornos con rasgos neurofisiológicos y anatomopatológicos distintos.

Una definición adecuada de este síndrome sería una polirradiculopatía aguda autoinmunitaria, caracterizada clínicamente por parálisis flácida, con arreflexia, trastorno sensitivo variable, de curso monofásico, tendencia a la recuperación y elevación de las proteínas en el líquido cefalorraquídeo (LCR).[1]

El síndrome de Guillain–Barré (SGB) es la causa más frecuente de parálisis neuromuscular asociada a falla ventilatoria.[2]

ASPECTOS HISTÓRICOS

Desde principios del siglo XIX se han descrito en la literatura médica cuadros de entumecimiento con debilidad que evolucionaban por un periodo corto y tenían una recuperación espontánea; sin embargo, se sabía poco acerca del sistema nervioso periférico, por lo que resultaba difícil dar alguna explicación a dichos síntomas.[1] La descripción de Octave Landry es la primera que ha sido reconocida como síndrome de Guillain–Barré.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Jean Baptiste Octave Landry de Théizillat (1826–1865) publicó en 1859 el primer volumen de su *Traité complet des paralyses;* en ese mismo año describió su famosa memoria de *ascending paralysis.* Landry describió tres tipos de presentaciones:

1. Parálisis ascendente sin signos ni síntomas sensitivos.
2. Parálisis ascendente con anestesia y analgesia ascendente concomitante.
3. Un trastorno generalizado y progresivo caracterizado por parálisis y pérdida sensorial.[3]

En 1859 Octave Landry describió una condición patológica a la que llamó "parálisis aguda ascendente" y en ella se refirió a un paciente con una enfermedad febril en primavera seguida de síntomas sensoriales; después de un mes el paciente desarrolló una incapacidad subaguda progresiva para caminar, debilidad de las extremidades, dificultad respiratoria y muerte. Landry enfatizó la ausencia de signos y síntomas previos, la presencia ocasional de calambres musculares, las ocasionales recaídas y la tendencia al pronóstico favorable.[4,5]

Polineuropatía es un término relativamente reciente que reemplazó al término de neuritis múltiple de Ernst von Leyden (1832–1910).[3]

Sin embargo, no fue sino hasta 1916 cuando se materializó la mayor aportación de Guillain, Barré y Strohl, quienes reportaron el caso de un par de soldados franceses[3–5] que desarrollaron una parálisis aguda con pérdida de los reflejos de estiramiento muscular; ellos enfatizaron el incremento de las proteínas del líquido cerebroespinal con celularidad normal, llamada posteriormente disociación albuminocitológica.[4,5]

"El síndrome se caracteriza por un desorden motor, abolición de los reflejos tendinosos con preservación de los reflejos cutáneos, parestesias con ligeros disturbios de la sensación objetiva, dolor a la presión de masas musculares, marcada modificación en las reacciones eléctricas de los nervios y músculos y remarcada hiperalbuminosis del líquido cefalorraquídeo con ausencia de reacción citológica. Este síndrome nos pareció ser dependiente de un daño concomitante de las raíces nerviosas, los nervios y los músculos, probablemente de naturaleza infecciosa o tóxica."[3]

A pesar de que las observaciones clínicas son atribuidas a Guillain y Barré, André Strohl fue quien realizó los estudios electrofisiológicos *myographic curve*.[3–5]

En 1949 Haymaker y Kernohan propusieron el epónimo "síndrome de Landry–Guillain–Barré–Strohl", pero George Guillain no estuvo de acuerdo con la inclusión del nombre de Landry, argumentando que la forma aguda bulbar de Landry era una condición separada y que la punción lumbar no se realizó sino hasta 1891 (Wynter y Quincke), así que la inclusión del nombre de Landry fue *une confusion nosographique absolue.*

En 1956 el neurólogo estadounidense Miller Fisher publicó sus observaciones de tres casos que presentaban oftalmoplejía externa, ataxia y arreflexia; de este grupo dos pacientes no presentaron debilidad motora y los tres se recuperaron espontáneamente. Luego de esta tríada se le aplicó su epónimo como una variante del síndrome de Guillain–Barré y entonces se abrió un capítulo de las variantes atípicas del SGB.[1,4,5]

EPIDEMIOLOGÍA

El SGB es una entidad nosológica reconocida mundialmente y los estudios de los últimos 40 años de áreas definidas geográficamente establecen que la incidencia es de uno a dos casos por cada 100 000 habitantes; sin embargo, la incidencia reportada varía de 0.16 a 4 casos por cada 100 000 habitantes, aunque esta diferencia se atribuye a diferencias metodológicas.[6] Puede ocurrir en cualquier grupo de edad, aunque se ha observado la presentación de una distribución bimodal en dos picos de edad: uno en jóvenes y el otro en pacientes de más edad. Aun así, las tasas de ataque más elevadas son en adultos entre los 50 y los 74 años de edad.[6–9]

Hay un incremento más o menos lineal con el paso de los años, lo cual puede ser compatible con la disminución de los mecanismos inmunosupresores en personas de edad avanzada, y un consecuente incremento en la susceptibilidad a enfermedades autoinmunitarias. No está claro por qué la incidencia de SGB disminuye en pacientes mayores de 80 años de edad.

Diversos estudios han demostrado un discreto pico en la adolescencia y en personas jóvenes que coincide con un incremento del riesgo de adquirir infecciones por *Campylobacter jejuni* y por CMV.[6] Los hombres se ven afectados con más frecuencia que las mujeres y, aunque el predominio de varones es leve (en algunos estudios se ha encontrado que la diferencia es significativa), esta discreta diferencia podría atribuirse a un efecto protector estrogénico.[6] En cuanto a la distribución geográfica, no se han observado variaciones significativas.[7–9]

No hay un patrón consistente de incidencia estacional excepto en áreas rurales del norte de China, en donde hay un gran incremento en la incidencia en los meses de verano debido a la epidemia en esa estación de neuropatía motora aguda axonal en niños y jóvenes adultos asociada fuertemente a una infección previa por *Campylobacter jejuni* (CJ).[6]

EVENTOS PRECEDENTES

Antecedente de infecciones previas en pacientes con SGB, se ha reportado en 65% de los casos (IVRA 44%, infecciones gastrointestinales 19% de infecciones

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

febriles no específicas) en un reporte de pacientes en Minnesota. En la Emilia Romana, en Italia, 59% de los pacientes tuvieron un proceso infeccioso previo demostrable (IVRA 46%, enfermedad gastrointestinal 11%, influenza 13%).

Infecciones por *Campylobacter jejuni,* CMV, Epstein–Barr y *Mycoplasma pneumoniae* fueron asociadas significativamente en los pacientes con SGB. Se ha visto que la variedad de infecciones contribuye a la heterogeneidad clínica del SGB.

El CJ está implicado fuertemente en el SGB en 14 a 66% de los casos; se ha asociado con degeneración axonal, pérdida de alteraciones sensitivas y discapacidad severa con pobre recuperación y mal pronóstico.

Se ha demostrado que antígenos en los lipopolisacáridos del *Campylobacter jejuni* pueden inducir la producción de anticuerpos con respuesta cruzada contra los gangliósidos en la vaina de mielina o axolema.

En las series prospectivas de Suecia 17% pacientes tuvieron serología positiva para CJ y 11% tuvieron gastroenteritis.

La respuesta inmunitaria contra CJ ha sido postulada como patógeno del síndrome de Guillain–Barré, ya que las muestras séricas de pacientes con esta patología presentan títulos altos de anticuerpos Antic IGM 1, y los anticuerpos GQ1B están implicados en el síndrome de Miller Fisher. El citomegalovirus está implicado como la primera causa viral en la patogénesis del síndrome de Guillain–Barré en 10 a 22% de los casos.[4]

Se han reportado otros antecedentes de eventos, entre ellos cirugía, cáncer, trauma, embarazo, enfermedades autoinmunitarias, uso de drogas, anestesia espinal, vacunas (principalmente contra la influenza), VIH, hepatitis, LES, enfermedad de Hodgkin, sarcoidosis, linfoma y periodo posparto.[1,6]

CUADRO CLÍNICO

Las características clínicas principales son la arreflexia y la paresia de las extremidades, la cual se inicia de una a dos semanas posteriores al proceso infeccioso, implicando de forma habitual primero las extremidades inferiores y en pocos días las superiores, con relativa simetría predominantemente distal. Aproximadamente 40% de los casos presentan alteraciones sensitivas previas, como calambres, parestesias de tipo ardoroso, alteraciones en el sentido de la posición y vibración.

Otras características incluyen la afección a nervios craneales. En 50% de los casos la afección es al nervio facial y suele ser bilateral; en este caso hay que hacer notar que los músculos inervados por el trigémino (los masticatorios) no se afectan y es importante como diagnóstico diferencial de miastenia *gravis.* Los oculo-

motores se afectan en 10 a 20%, los nervios craneales bulbares se afectan en una proporción menor y excepcionalmente puede observarse papiledema.[1,4]

Ocasionalmente se han descrito formas de presentación descendente; sin embargo, un cuadro de debilidad progresiva descendente que se inicia con afección de nervios craneales hacia las extremidades inferiores hará pensar más bien en el diagnóstico de botulismo, en especial si se acompaña de bradicardia y disminución de los reflejos pupilares.

Para el diagnóstico del SGB se han realizado diversas escalas diagnósticas; la más utilizada es la de Asbury y Cornbath y puede ser de ayuda para fines de investigación; sin embargo, fueron concebidas para el diagnóstico de SGB típico.[1]

Criterios diagnósticos de Asbury y Cornblath para el diagnóstico del síndrome de Guillain–Barré[1]

Criterios requeridos para el diagnóstico

1. Debilidad motora progresiva en más de una extremidad.
2. Arreflexia.

Criterios que apoyan fuertemente el diagnóstico

1. Progresión de los síntomas en un máximo de cuatro semanas.
2. Simetría relativa.
3. Signos o síntomas leves.
4. Afección de nervios craneales, en especial parálisis facial.
5. Inicio de la recuperación de dos a cuatro semanas después de cesar la progresión.
6. Ausencia de fiebre al principio de la enfermedad.
7. Disfunción disautonómica.
8. Disociación albuminocitológica.
9. Elevación de proteínas en el LCR con menos de 10 células por milímetro cúbico.
10. Hallazgos típicos en el estudio neurofisiológico.

Criterios dudosos de diagnóstico

1. Presencia de un nivel sensitivo.
2. Marcada o persistente asimetría de los signos o síntomas.
3. Disfunción esfinteriana persistente y grave.
4. Más de 50 células por milímetro cúbico en el LCR.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Criterios que excluyen el diagnóstico

1. Diagnóstico de botulismo, miastenia, poliomielitis o neuropatía tóxica.
2. Trastorno en el metabolismo de las porfirinas.
3. Difteria reciente.
4. Síndrome sensitivo puro sin debilidad.

Las formas de presentación del SGB suelen ser muy variadas, tanto en el componente semiológico como en la gravedad de la afección o la evolución de la enfermedad. Algunos pacientes pueden conservar la capacidad de deambular durante el transcurso de la enfermedad, otros tiene una evolución rápidamente progresiva con cuadriplejía y necesidad de asistencia mecánica ventilatoria.[1]

El síndrome de Guillain–Barré tiene tres etapas de acuerdo con su evolución clínica:

1. La primera es una fase de progresión que dura días a semanas; la mitad de los pacientes tienen un déficit máximo en la primera semana, 70% a las dos semanas y 80% a las tres semanas. Esta fase es donde ocurre la mayoría de las complicaciones y por definición no puede durar más de seis semanas.
2. La segunda fase es llamada fase de meseta y es donde la progresión ha cesado; sin embargo, aún no se inicia la recuperación. Esta fase suele durar de dos a cuatro semanas.
3. La tercera y última es la fase de recuperación, la cual puede durar de semanas a meses.[4]

Se han establecido escalas de discapacidad, entre ellas la escala de discapacidad de Hughes:[8]

0 = sano sin síntomas que sugieran SGB.
1 = síntomas y signos menores; el paciente es capaz de correr.
2 = capaz de caminar 5 m atravesando un espacio abierto sin asistencia, pero incapaz de correr.
3 = capaz de caminar 5 m en un espacio abierto con la ayuda de alguien.
4 = confinado a cama o a silla de ruedas.
5 = requiere asistencia mecánica ventilatoria.
6 = muerte.

VARIANTES DEL SÍNDROME DE GUILLAIN–BARRÉ

En los últimos años ya no se ha considerado al síndrome de Guillain–Barré estrictamente como un sinónimo de polirradiculoneuropatía desmielinizante aguda in-

flamatoria, sino que el término se ha ampliado a otras variantes que comparten ciertas características comunes, como AMAN, AMSAN, la forma sensitiva pura, la pandisautonomía aguda y el SMF, de acuerdo con criterios clínicos serológicos, neurofisiológicos y patológicos.[10]

Polirradiculoneuropatía desmielinizante aguda inflamatoria

Es la variante mejor comprendida y probablemente constituye 75% de los casos.[11]

Neuropatía axonal motora aguda

Está caracterizada por un daño axonal primario. Los pacientes con neuropatía axonal motora aguda (AMAN) tienen invariablemente CAMP bajos distales, lo cual de acuerdo con estudios previos indica usualmente un pobre pronóstico y una lenta recuperación. Algunos pacientes con AMAN sí presentan un pronóstico pobre, pero un número considerable se recuperan rápidamente y algunos de ellos presentan una recuperación más rápida que los pacientes con la variedad desmielinizante.[10] Los cambios neurofisiológicos compatibles con axonopatía afectan adversamente el tiempo de recuperación; sin embargo, hallazgos iniciales de nervios inexcitables y potenciales de acción muscular compuesto se han reportado también como factores de mal pronóstico. Los anticuerpos anti–GM1 también están asociados a mal pronóstico debido a la degeneración axonal.[12]

Neuropatía axonal sensitivomotora aguda

Cuando mediante estudios neurofisiológicos el patrón AMAN presenta una reducción de la amplitud menor de 50% de los límites normales de los potenciales de acción sensorial, los pacientes son catalogados como con neuropatía axonal sensitiva y motora (AMSAN).[13,14]

Síndrome de Miller Fisher

Es una variante clínica del SGB; la clásica tríada de ataxia, oftalmoplejía y arreflexia fue descrita en 1956 por Miller Fisher. Más de 90% de los pacientes tienen anticuerpos IgG anti–GQ1b en la fase aguda de su enfermedad.[15]

Las descripciones de casos han reportado alteraciones pupilares, ptosis palpebral, parálisis facial y bulbar, asociadas a la tríada clásica. En ocasiones el SMF

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ocurre implicando sólo a algún elemento de la tríada, como oftalmoplejía con o sin arreflexia. Estas formas ambiguas se pueden identificar mediante anticuerpos anti–GQ1b GT1A.[15]

Encefalitis de Bickerstaff

La encefalitis de Bickerstaff fue descrita aproximadamente en la misma época en que se describió el SMF; es una condición muy asociada a éste y en ella aparecen trastornos del estado de conciencia, signos de vías largas en donde las alteraciones del sistema nervioso central acompañan la tríada clásica (de SMF) y se asocia a los anticuerpos anti–GQ1b.

Algunos autores argumentan la encefalitis de Bickerstaff como una entidad independiente dada la somnolencia, el coma, la hiperreflexia y Babinski; otros consideran la encefalitis de Bickerstaff como una variante del SMF al evocar la presencia de un proceso infeccioso en 92% de los casos, una elevada concentración de proteínas en 59% y la presencia de anticuerpos anti–GQ1b en 66%.

En una serie de 62 casos de encefalitis de Bickerstaff se encontraron alteraciones en el estado de conciencia en 74%, Babinski en 40%, arreflexia o hiporreflexia en 58%, REM normales en 8%, hiperreflexia en 34%, cuadriparesia flácida en 60%, disparesia facial en 45% y anormalidades pupilares y parálisis bulbar en 34% de los casos. Todos los pacientes tuvieron un curso monofásico, con recuperación de 66% de ellos a los seis meses.

La IRM de encéfalo mostró hiperintensidades y anormalidades en la fosa posterior, y sustancia blanca o tálamo en 30%.

Una autopsia reveló infiltrado linfocítico perivascular con edema y nódulos gliales en el tallo cerebral.[15]

Forma pandisautonómica

Se caracteriza por una falla aguda simpática y parasimpática que se manifiesta por hipotensión ortostática, anhidrosis, sequedad de mucosas; la mitad de los pacientes tienen anticuerpos antirreceptores gangliónicos de acetilcolina.[16]

VARIANTES REGIONALES

La incidencia de variantes regionales es de 0.35 casos por cada 100 000 habitantes.

En 1981 Asbury definió las variantes regionales como un subgrupo del SGB, y en ellas confluyen las siguientes cinco características:

1. Enfermedad aguda monofásica del sistema nervioso periférico.
2. Evolución hacia la mejoría o recuperación total.
3. No cumple los criterios clínicos clásicos del SGB.
4. Disociación albuminocitológica en el LCR.
5. Hallazgos electrofisiológicos de desmielinización.

En 1986 Allan Ropper llamó la atención sobre lo que llamó variantes regionales del SGB. En 1992 agregó otros dos argumentos clínicos que sustentan el vínculo de las variantes regionales con el síndrome de Guillain–Barré:[10]

1. Disminución de los reflejos osteotendinosos.
2. Existencia de formas transicionales.

Variante faringocervicobraquial

Se caracteriza por visión borrosa y diplopía, marcada debilidad de la musculatura orofaríngea, de hombros y cuello; con frecuencia es seguida de insuficiencia respiratoria y no es rara la necesidad de traqueostomía.

Existe arreflexia solamente en las extremidades superiores y la sensibilidad se encuentra conservada. No existe paresia en las extremidades inferiores.

El estudio electrofisiológico confirma el compromiso exclusivo de las extremidades superiores. Están implicados los anticuerpos GT1a.

Polineuritis craneana

Fue descrita por Asbury y compromete los nervios craneanos bulbares (IX, X, XI, XII), siendo similar a la forma faringocervicobraquial, aunque sin el compromiso de las extremidades superiores.

Un bajo porcentaje se superpone con el síndrome de Miller Fisher. La respuesta a la aplicación de la inmunoglobulina intravenosa fue similar a la de los pacientes con una neuropatía desmielinizante crónica inflamatoria.[10]

Paraparesia

Se trata de pacientes que presentan sólo paraparesia flácida con reflejos osteotendinosos disminuidos durante toda la evolución de la enfermedad, conservando

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

la fuerza y los ROT en extremidades superiores y sin compromiso de pares craneanos. El dolor dorsal es intenso. Tienen un patrón desmielinizante en el estudio electrofisiológico y disociación albuminocitológica en el LCR.

Ptosis sin oftalmoplejía

Estos pacientes presentan una importante ptosis palpebral con escasa o nula oftalmoparesia; pueden presentar paresia facial leve desde el inicio.

Diplejía facial y parestesias con reflejos osteotendinosos disminuidos

Debutan con parestesias distales sin déficit sensitivo, para luego agregarse una parálisis facial bilateral generalmente asincrónica, sin déficit motor pero con reflejos disminuidos, con anticuerpos asociados anti–GM2.

Paresia de VI nervio con parestesias y reflejos entre otras menos frecuentes[10]

Es importante considerar otros factores en los casos regionales de SGB, como la presencia de un cuadro infeccioso previo, la presencia de gangliósidos, la respuesta a la terapia con inmunoglobulina o plasmaféresis.

ANÁLISIS DEL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

Uno de los parámetros diagnósticos más importantes en esta enfermedad es el análisis del LCR, donde es característica una concentración marcada de proteínas con celularidad normal; esta disociación está presente en 50% de los pacientes en la primera semana y en 85% a los 10 días. Se pueden encontrar valores normales en 10 a 15%. Los valores habituales de las proteínas son entre 80 y 200 mg/dL. Habitualmente no debe exceder 10 células/mm^3; un incremento de más de 50 células sugiere un diagnóstico alternativo o bien una enfermedad asociada al SGB, como infección por VIH, enfermedad de Lyme o sarcoidosis.[7]

La concentración elevada de proteínas se atribuye a múltiples factores, entre ellos la ruptura de la barrera hematoencefálica así como el proceso inflamatorio de la vaina nerviosa y las raíces. En estos pacientes se considera que la ruptura

de la barrera hematoencefálica ocurre a nivel de las raíces nerviosas, donde hay evidencia de un edema abundante en proteínas. Se ha especulado que el trastorno puede radicar en una disfunción en el ámbito de los plexos coroides que puede iniciarse por el depósito de complejos inmunitarios.[17]

ESTUDIO NEUROFISIOLÓGICO

Feasby y col. documentaron en 1986 cinco casos de pacientes con diagnóstico clínico de SGB caracterizados por presentar inexcitabilidad motora desde el punto de vista de los estudios neurofisiológicos, así como poca recuperación clínica. Hallaron también signos de degeneración axonal grave con ausencia de cambios inflamatorios o signos de desmielinización tanto de raíces como de nervios distales en el estudio anatomopatológico de un paciente que falleció a consecuencia de este trastorno. De este hallazgo surgió el diagnóstico de SGB axonal.

Los estudios neurofisiológicos son el estudio de mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de SGB.[1]

Las anormalidades neurofisiológicas ocurren en 80% de los casos; la característica más importante es la evidencia de desmielinización multifocal en los nervios sensitivos y motores. La ausencia o reducción de la respuesta de la onda F y el reflejo H habitualmente son un hallazgo electrodiagnóstico temprano.[4]

Los criterios neurofisiológicos para AIDP, AMAN y AMSAN son:[18–20]

Neuropatía desmielinizante aguda inflamatoria (AIDP)

Por lo menos uno de los siguientes en dos o más nervios, o por lo menos dos de los siguientes en un nervio si el resto son inexcitables y dCAMP > 10% del LNI:

- **a.** Velocidad de conducción nerviosa motora < 90% LNI (85% si dCAMP < 50% del LNI).
- **b.** Latencias distales motoras > 110% del LNS si los PAMC son normales; latencias distales mayores de 120% del LNS si los PAMC son menores que el LNI.
- **c.** Relación pCAMP/dCAMP < 0.5 y dCAMP > 20% del LNI.
- **d.** Latencia de la respuesta F > de 120% del LNS.

Neuropatía aguda motora axonal (AMAN)

- **a.** No hay evidencia de desmielinización como en los criterios anteriores, excepto una característica permitida de desmielinización si en un nervio dCAMP < 10% del LNI.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

b. Amplitud de los potenciales de acción sensorial normales.

Neuropatía aguda axonal sensitivomotora (AMSAN)[20]

a. Ninguna de las características de AIDP, excepto una característica de desmielinización si en uno de los nervios dCAMP < 10% del LNI.
b. Las amplitudes del potencial de acción sensorial < LNI.

Se cataloga como inexcitable cuando los dPAMC están ausentes en todos los nervios o presentes sólo en un nervio con CPAMd < 10% del LNI.

- dCAMP. Potenciales de acción muscular compuestos luego de la estimulación distal.
- pCAMP. Potenciales de acción muscular compuestos luego de la estimulación proximal.
- LNI. Límite normal inferior.
- LNS. Límite normal superior.

NEUROIMAGEN

Hay reportes de casos en que los pacientes con SGB presentan lesiones en la IRM; esto implica que las lesiones a nivel de SNC pueden estar subestimadas y ser silentes. En una paciente, el mecanismo fisiopatogénico de las lesiones se asoció a infartos, desmielinización, complicaciones de la administración de inmunoglobulina y leucoencefalopatía posterior reversible.[21]

Algunos estudios recientes han sugerido imágenes que refuerzan la IRM en las raíces espinales anteriores en la cauda equina, evolución y como respuesta al tratamiento; sin embargo, no está claro si el reforzamiento está en relación con el grado de recuperación de los pacientes.[22]

NEUROPATOLOGÍA

En 1949 las clásicas correlaciones patológicas fueron reportadas primero por Haymaker y Kernohan. En 50 casos reportados como síndrome de Landry–Guillain–Barré ellos notaron anormalidades predominantemente inflamatorias a nivel de las raíces espinales anteriores, debido a que las células inflamatorias esta-

ban ausentes en los segmentos distales de los nervios periféricos hasta las etapas tardías de la enfermedad. Describieron esta alteración como una polirradiculoneuropatía.

Actualmente se considera que la característica patológica principal es un infiltrado inflamatorio mononuclear en el endoneuro y en la vaina de mielina. La desmielinización multifocal segmentaria está presente a lo largo de los nervios incluyendo las raíces; habitualmente los axones están respetados excepto en los casos severos.[23]

Inmunidad de antígenos de la proteína de mielina

Las células T están claramente implicadas en la AIDP, ya que son muy abundantes en las lesiones tempranas. Las células T activadas circulantes y las concentraciones de IL–2 del receptor soluble en suero están incrementadas en las etapas agudas y habitualmente ocurre una expansión oligoclonal en los genes V beta y V delta. Probablemente Este incremento es causado por el deterioro de la regulación de las células T.

La ocurrencia ocasional del SGB en pacientes inmunocomprometidos con VIH o trasplantados es difícil de explicar, ya que podría deberse al resultado de una pérdida simultánea de los mecanismos de regulación posiblemente asociada a una infección por CMV. Los objetivos antigénicos de las células T aún no están claros. Sólo hay una evidencia limitada de la respuesta de las células T cuando se induce neuritis autoinmunitaria experimental.

Los gangliósidos están presentes en todos los tejidos, pero son especialmente abundantes en el sistema nervioso. La inmunización de conejos con GD1b induce la enfermedad.

La inmunización con gangliósidos GM1 induce una neuropatía periférica, la cual resulta histopatológicamente con características de AMAN. Algunos pacientes con EVC o ciática reciben gangliósidos y se ha reportado un pequeño número de casos en los receptores de estas inyecciones. En una serie de seis pacientes con SGB, los del subtipo AMAN presentaron anticuerpos antigangliósidos GM1; sin embargo, las personas que recibieron gangliósidos y no desarrollaron la enfermedad no tenían anticuerpos antigangliósidos.

Hay controversia en los resultados de estudios *in vivo* e *in vitro* del efecto que tienen los GM1 en la conducción nerviosa. En algunas investigaciones se ha demostrado que los anticuerpos GQ1b causan excitación inicial masiva y un eventual bloqueo de la conducción en las terminales del nervio motor rico en GQ1b en la preparación del nervio frénico de las ratas.

Los anticuerpos antigangliósidos podrían participar al activar directamente el sistema inmunitario.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La opsonización de antígenos en la superficie de las células de Schwann o axolema es un posible mecanismo de los macrófagos de blanco de los antígenos en la AIDP y un probable mecanismo en el AMAN y en el AMSAN.

Inmunidad de glucolípidos de mielina

En contraste con la información acerca de la inmunidad de las proteínas de mielina en el SGB, muchas observaciones apuntan a la importancia de los anticuerpos Antic gangliósidos en especial en el AMAN y en el SMF. El AMAN es asociado con anticuerpos Antic GM1 en 64% de los pacientes, con GM1b en 66%, con GD1a en 45% y con GalNac–GD1a en 33%. Similares asociaciones se han visto para AMSAN, menos común que en el AMAN; el AIDP no se asocia comúnmente con ningún tipo de anticuerpos.

La fuerte asociación entre anticuerpos Antic GQ1B y síndrome de Miller Fisher está presente en 90% de los pacientes y ausente en otras variantes, excepto en la traslapación de SGB con oftalmoplejía Bickerstaff y formas frustradas de SMF con oftalmoplejía o ataxia solas. Estas asociaciones hacen hincapié en el papel que desempeñan en la patogénesis del SGB, aunque las asociaciones son aproximadas y no absolutas.

También se ha visto una diferencia en la distribución de los gangliósidos, es decir, hay mas gangliósidos Antic Gm1 en las raíces ventrales que en las dorsales, más GQ1b en los nervios oculomotores que en los nervios espinales y más GT1a en los nervios craneales bajos que en los altos.

La relación entre la distribución de los gangliósidos y las manifestaciones del SGB no es estricta; se ha especulado si la AIDP está condicionada por algún anticuerpo no identificado.[20]

COMPLICACIONES

Disautonomías

Los trastornos autonómicos no son infrecuentes; suelen ser HAS, labilidad cardiaca o hipotensión ortostática. Aproximadamente la mitad de los pacientes presentan disautonomías, incluyendo fluctuaciones en la presión arterial, frecuencia cardiaca, arritmias, íleo y retención urinaria.

Entre los trastornos del ritmo cardiaco se ha encontrado que la taquicardia sinusal es la más frecuente La disminución en el intervalo R–R y la presencia de hipertensión grave son factores predictivos para el desarrollo de arritmias.[1,4]

Las arritmias cardiacas ocurren en 50% de los pacientes detectados por ECG. Estos hallazgos pueden ser la manifestación de un patrón disautonómico causado por el proceso inmunitario directamente contra tejidos y órganos además del sistema nervioso.

En estos pacientes se han detectado anticuerpos circulantes contra el riñón, el corazón y el hígado.[18] La insuficiencia cardiaca ocurre en 20 a 30% de los pacientes como parte de una disautonomía y es la causa más común de fallecimientos.

Una disfunción esfinteriana transitoria puede observarse hasta en 15% de los casos; la retención urinaria suele verse en una tercera parte de los pacientes en los primeros días de la enfermedad.[1,4]

Infecciones

Los pacientes con SGB admitidos en la UCI son propensos a sufrir infecciones nosocomiales. Las infecciones más frecuentes son las infecciones de vías respiratorias y urinarias, seguidas de flebitis y sepsis generalizada.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial dependerá del patrón de debilidad muscular así como de la clínica del paciente. En relación al diagnóstico diferencial de la presentación típica, hay un gran número de entidades que pueden generar un cuadro de déficit motor agudo y arreflexia. Lo más importante en estos casos es descartar una lesión espinal rápidamente progresiva, ya sea lesiones compresivas o inflamatorias como el absceso epidural o la mielitis transversa. La herniación de las amígdalas cerebelosas en el contexto de una meningitis aguda también puede generar cuadriparesia y arreflexia. Un hecho inusual pero descrito en la literatura sería el de los casos de SGB que simulan un estado de coma e incluso de muerte cerebral.[1]

El diagnóstico diferencial de una cuadriparesia flácida es:

1. Infarto de tallo cerebral, encefalitis de tallo cerebral, poliomielitis anterior aguda y mielopatía aguda.
2. Neuropatía periférica causada por SGB, neuropatía posterior a vacuna de la rabia, neuropatía diftérica, intoxicación por metales pesados y toxinas biológicas, porfiria aguda intermitente, neuropatía vasculítica, neuropatía del enfermo en estado crítico, neuropatía linfomatosa.
3. Enfermedades de la transmisión neuromuscular, como miastenia *gravis,* toxinas biológicas o industriales.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

4. Trastornos musculares: hipokalemia, hipofosfatemia, triquinosis, miopatía inflamatoria, parálisis periódica hipocalémica, rabdomiólisis aguda.[20]

PRONÓSTICO

La visión optimista de la enfermedad ha cambiado desde que se realizaron diversos reportes del curso severo de la enfermedad con daño axonal, la gran discapacidad durante la fase aguda y el déficit residual.

Una recuperación clínica rápida se ha definido en otros artículos como una mejoría de dos o más grados de Hughes en dos semanas del pico de la enfermedad. Una recuperación lenta se define como la incapacidad para caminar de forma independiente después de seis meses del inicio.[24]

El pronóstico del SGB depende de diversos factores. En un estudio prospectivo, 36% de los pacientes empezaron a mejorar durante la primera semana y 85% mostraron mejoría en las 4 semanas siguientes.

Los estudios indican que a un año del inicio de la enfermedad, dos tercios de los pacientes presentan una recuperación completa, 18% de ellos son incapaces de correr, 9% son incapaces de caminar sin ayuda y 4% están confinados a cama o son dependientes de ventilador.[18,25]

En la mayoría de los estudios se usa la escala de Hughes para evaluar la recuperación de los pacientes. Si bien la mayoría tienen un pronóstico favorable, la vida subsecuente puede estar afectada por la persistencia de signos y síntomas motores y sensitivos. En un seguimiento de entre 3 y 5 años se reportó que 64% de los pacientes tenían una recuperación funcional completa, 27% tenían alguna limitación menor en la vida diaria pero eran capaces de realizar sus actividades de manera independiente, y 9% necesitaban ayuda algunas horas o de manera continua durante el día. La recuperación varía entre 12 días y 4 años, siendo en la mayoría de los casos de seis meses.[26]

El pronóstico es influido por diversos factores, como etiología, características clínicas electrofisiológicas y químicas.

En el grupo italiano para el estudio del síndrome de Guillain–Barré se observó que un nadir corto y una fase de pico prolongada eran predictores de mal pronóstico, así como el incremento de la edad. La edad de más de 60 años como factor de mal pronóstico se ha atribuido a la pobre regeneración axonal y a una deficiente remielinización.

El antecedente de gastroenteritis causada por *Campylobacter jejuni* también se ha asociado a degeneración axonal y mal pronóstico funcional,[18] parálisis de los músculos de la respiración, amplitud del potencial de acción muscular compuesto evocado distalmente (CMAP) y presencia de anticuerpos anti–GM1.

Los factores estudiados que no presentaron correlación con un pronóstico desfavorable fueron: la educación, diabetes, cirugías previas, el uso de esteroides, inmunización e hiperproteinorraquia.[25,27]

La asistencia mecánica ventilatoria es necesaria en 10 a 35% de los pacientes. La edad avanzada y una enfermedad pulmonar subyacente se han identificado como factores de riesgo para una intubación prolongada.

Los predictores de signos residuales después de SBG son:

a. Un alto grado de discapacidad en el nadir.
b. Una baja amplitud de los potenciales de acción compuesta.
c. Necesidad de asistencia mecánica ventilatoria.
d. Duración de la fase de meseta.
e. Retención urinaria.[2]

Entre los factores de mal pronóstico reportados para la discapacidad a largo plazo se encuentran:

a. Edad mayor de 60 años.
b. Rápida progresión de los síntomas.
c. El uso de ventilación mecánica asistida.
d. Cuadriplejía.
e. Fase de meseta con duración mayor de 10 días.
f. Antecedente de infección por *C. jejuni.*
g. Presencia de anticuerpos anti–GM1.
h. Amplitud de los CMAP (esto último visto con frecuencia en la variedad AMAN).[2,26–28]

Hasta 10% de los pacientes pueden presentar un segundo evento de Guillain–Barré, la mayor frecuencia reportada en el primer año luego del primer evento.

A pesar de los tratamientos actuales disponibles para el SGB aún se sigue reportando una mortalidad de 4 a 15% de los casos.[27]

TRATAMIENTO

El tratamiento de los pacientes con SGB es multidisciplinario, esto para prevenir y manejar las potenciales complicaciones de la enfermedad. Es necesario monitoreo continuo, incluyendo la medición de la capacidad vital, la frecuencia cardiaca para detección de arritmias; en el caso de pacientes adultos que no deambulan, el uso de heparina de bajo peso molecular y medias de compresión graduadas

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

para prevenir eventos de trombosis venosa profunda. Otras complicaciones que requieren manejo cuidadoso incluyen dolor, retención de orina e íleo.

Un programa de rehabilitación es tan importante en el tratamiento como la inmunoterapia, pero las terapias físicas y ocupacionales usadas reflejan la experiencia de cada centro, existiendo poca investigación al respecto.[20]

Medidas generales

La atención general meticulosa es muy importante en estos pacientes tomando en cuenta que suelen tener una estancia intrahospitalaria prolongada.

Se deben evitar posiciones que puedan generar compresión nerviosa a los pacientes; se recomiendan cambios de posición frecuentes para evitar úlceras por decúbito.[1]

La fisioterapia respiratoria es fundamental para evitar la acumulación de secreciones bronquiales y las atelectasias.

El riesgo de infecciones puede disminuir con una sedación leve en pacientes intubados.[11]

Anticoagulación

La administración subcutánea de dosis bajas de heparina (5 000 UI/12 h) o de heparina de bajo peso molecular en dosis profilácticas[11] se recomienda para evitar la trombosis venosa y la tromboembolia pulmonar; también el uso de medias elásticas va encaminado a evitar estos procesos comórbidos.

Los anticoagulantes orales (p. ej., dicumarínicos) pueden emplearse si se sospecha que la inmovilidad será prolongada.[1]

Parálisis facial

En los casos que presenten parálisis facial es fundamental el cuidado de los ojos, para evitar ulceración corneal.[1]

Nutrición y equilibrio hidroelectrolítico

El soporte nutricional en pacientes con SGB es similar al de cualquier otro paciente que ingrese a la UCI; incluye el adecuado fluido de líquidos y electrólitos, inmunocompetencia, preservar la integridad de piel y mucosas (en especial las

del tracto digestivo) y corregir el hipercatabolismo del paciente. La determinación regular del nitrógeno urinario y los niveles séricos de transferrina constituyen herramientas útiles para valorar el estado nutricional del paciente.

Por sus ventajas y por ser la más fisiológica se prefiere la nutrición enteral, ya que favorece la preservación de la integridad del tracto gastrointestinal y del papel inmunitario del intestino; el principal riesgo lo constituye la aspiración.[1]

La alimentación parenteral está indicada ante la presencia de íleo; la administración de metoclopramida se indica en caso de que haya un retraso en el vaciamiento gástrico.

Ocasionalmente los pacientes pueden desarrollar hiponatremia por una desregulación con la hormona antidiurética; suele ser más frecuente en pacientes que tengan AMV y ocurre habitualmente después de los 10 días de estar con AMV. La hiponatremia suele ser leve y responder a la restricción hídrica. En otros casos se ha observado una natriuresis con depleción de volumen; se cree que esta alteración se debe a un poco de secreción de péptido auricular natriurético asociado a disautonomías, y en este caso lo adecuado es la administración de infusiones de cloruro de sodio. Sólo en caso de hiponatremia importante se indican las soluciones hipertónicas.[1]

Disautonomías

El tratamiento de las disautonomías se individualiza, considerando siempre que los fármacos colinérgicos incrementarán la viscosidad de las secreciones traqueobronquiales. La taquicardia sinusal no requiere tratamiento a menos que cause isquemia miocárdica.

Las bradiarritmias suelen considerarse las arritmias más peligrosas en pacientes con SGB; pueden incluir asistolia, paro sinusal o bradicardia, trastornos que pueden desencadenarse en presencia o en ausencia de estímulos vagotónicos (como la aspiración de secreciones). Algunos de estos pacientes pueden requerir la colocación de un marcapasos temporal o permanente.

La implantación de un catéter de Swan–Ganz en la arteria pulmonar resulta de gran utilidad para los pacientes que presenten arritmias cardiacas o inestabilidad hemodinámica.

El tratamiento para la hipotensión suele ser con volumen; el empleo de fármacos presores debe ser cuidadoso ante la posibilidad de que se presente una hipertensión excesiva cuando cese la reacción vasopresora.

Ante episodios de HAS grave (TAM mayor de 125) se recomienda el uso de nitroprusiato, el cual debe administrarse con monitoreo de presión arterial. El uso de fármacos beta adrenérgicos o bloqueadores del calcio debe hacerse con mucho cuidado sobre todo si los episodios de HAS se alternan con hipotensión.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Las alteraciones ligeras de TA habitualmente no ameritan tratamiento; sin embargo, reportes que asocian HAS con muerte súbita, HSA, edema pulmonar, convulsiones o encefalopatía hipertensiva hacen que sea recomendable la instauración de medidas para el control de la TA.[1]

Tratamiento del dolor

El dolor moderado o grave es un síntoma habitual en pacientes con SGB. El dolor de espalda y de los miembros pélvicos suele remitir después de las ocho semanas; sin embargo, el dolor disestésico puede ser prolongado en 10% de los casos. El dolor empeora en la noche, lo que condiciona trastornos del sueño; los analgésicos alivian ocasionalmente el dolor, los antiepilépticos no suelen funcionar y es recomendable la administración de 40 a 60 mg de metilprednisolona en dosis única, lo que alivia el dolor por varios días.

Los narcóticos por vía parenteral o enteral suelen dar buen resultado en el manejo del dolor; sin embargo, en casos de dolor severo se ha tenido que recurrir al uso de morfina epidural mediante la implantación de un catéter en el espacio epidural espinal. Sólo habría que señalar la disminución de la motilidad intestinal que generan los narcóticos y que puede desarrollar íleo.[1]

Criterios de inclusión en la unidad de cuidados intensivos

En los pacientes con insuficiencia respiratoria o disfunción autonómica no hay dificultad para decidir que son candidatos *per se* para ingresar a la UCI. El dilema está en aquellos pacientes que al ingresar al hospital presentan una afectación moderada al inicio del proceso. El problema se deriva de que el paciente puede presentar un cuadro de apnea súbita que puede ser fatal si no se detecta y se atiende oportunamente. Sin embargo, pretender ingresar a todos los pacientes con SGB a la UCI plantearía un problema de logística y de costos para la unidad hospitalaria. Ropper ha propuesto una serie de criterios de ingreso a la UCI:[1]

1. Capacidad vital inferior a 12 mL/kg.
2. Capacidad vital inferior a 18 a 20 mL/kg, asociada a datos de fatiga diafragmática incluyendo taquipnea, diaforesis y respiración paradójica.
3. Tos escasa, tendencia a acumular secreciones en las vías respiratorias, neumonía por aspiración.
4. Trastornos autonómicos mayores (fluctuaciones amplias de la TA y del pulso, arritmias, bloqueo cardiaco, edema pulmonar, íleo paralítico).
5. Hipotensión precipitada por la plasmaféresis o cuando se intenta realizar plasmaféresis en pacientes inestables.

6. Sepsis o neumonía.
7. Dolor torácico.

INMUNOTERAPIA

Entre las opciones de inmunoterapia se encuentran la plasmaféresis y el uso de inmunoglobulina IV. La plasmaféresis fue aceptada como el estándar de oro del tratamiento del SGB hace casi 20 años.[20] De acuerdo con una revisión sistemática de ensayos clínicos de la inmunoterapia en esta enfermedad, la plasmaféresis acelera la recuperación y también mejora el resultado a un año sin ningún efecto significativo en la mortalidad ni incremento en los efectos adversos. La dosis usada en los ensayos clínicos americanos analizados fue el equivalente a cinco volúmenes plasmáticos. En los estudios franceses se demostró que dos volúmenes son mejores que cuatro para los pacientes moderadamente afectados, pero que seis no fueron mejores que cuatro para los pacientes bajo ventilación mecánica.[28] El tratamiento con plasmaféresis es benéfico durante las primeras cuatro semanas de iniciada la enfermedad, pero el beneficio es mayor cuando se usa de manera temprana.[19] En los casos de embarazo y uso de plasmaféresis se han descrito como complicaciones graves: alteraciones de la coagulación, sepsis, hepatitis y anormalidades hemodinámicas que pudieran comprometer la perfusión uteroplacentaria.[29]

Desde que un ensayo clínico controlado mostró que la inmunoglobulina IV (IgIV) es tan eficaz como las plasmaféresis, la IgIV ha reemplazado a la plasmaféresis como el tratamiento preferido para los pacientes con SGB en la mayoría de los hospitales. Los preparados de IgIV provienen de un *pool* de varios miles de donadores de sangre y son purificados mediante tratamiento enzimático con pH bajo, fraccionamiento y cromatografía. Posteriormente se tratan con detergentes y solventes para inactivar al virus de la hepatitis C y a otros virus. Todas las preparaciones disponibles de IgIV contienen más de 95% de moléculas intactas de IgG y menos de 2.5% de IgA, de aquí que los pacientes con deficiencia de IgA puedan presentar choque anafiláctico cuando se les aplica IgIV, ya que muchos de ellos desarrollan anticuerpos contra esta inmunoglobulina. Aun así, no se considera necesario el escrutinio rutinario de deficiencia de IgA previo a la infusión de inmunoglobulina.[30] Incluso hay preparados de inmunoglobulina que contienen niveles muy bajos de IgA (2 μg/mL) y pueden ser bien tolerados por pacientes con esta deficiencia.[31] Se usa glucosa, maltosa, glicina, sucrosa, manitol o albúmina para estabilizar la inmunoglobulina purificada, por lo que se debe prestar atención a los pacientes diabéticos, ya que puede haber hiperglucemia. Incluso se ha reportado que el manitol o la sucrosa pueden llegar a causar daño tubu-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

lar agudo y por consiguiente insuficiencia renal; por ello en presencia de insuficiencia renal previa se deben elegir otras preparaciones de inmunoglobulina. Ha habido casos de EVC asociado al uso de inmunoglobulina, se cree que por el aumento de la viscosidad sanguínea o por la expansión del volumen plasmático, o por cardiopatía o enfermedad hematológica previa.[30] En los casos de cardiopatía o enfermedad hematológica previa se recomienda hidratar al paciente.[31]

Durante el embarazo se reporta uso de IgIV, pudiendo iniciarse un programa de rehabilitación siete días posteriores a la infusión, terminándolo de manera normal.[29]

Se han propuesto varios mecanismos inmunitarios para explicar el efecto benéfico de la IgIV en los pacientes con SGB; incluyen:

a. Una fuente de anticuerpos idiopáticos.
b. Neutralización de los efectos mediados por el complemento.
c. Inhibición de la unión del complemento.
d. Prevención del complejo de ataque de membrana (MAC).
e. Modulación de los receptores Fc.[30]

El régimen que se ha usado en la mayoría de los estudios es de 0.4 g/kg de peso, IgIV por cinco días.[20] Entre los efectos adversos reportados se encuentran cefalea (el efecto adverso más frecuente),[30] escalofríos, mialgias, dolor torácico o fiebre, generalmente relacionados con la rapidez de la infusión.

Otros efectos adversos incluyen alteraciones laboratoriales, como incremento en la VSG, neutropenia reversible, glucosuria por hiperglucemia por la presencia de estabilizadores de la IgIV que contienen glucosa, así como reacciones dermatológicas (prurito de las palmas de las manos, urticaria y petequias de las extremidades).[30] Aun así, los efectos adversos suelen ser menores, reportándose en 10% de los pacientes.[31]

En algunos casos la dosis estándar de IgIV no es suficiente y se justifica repetir el tratamiento.[32]

Las indicaciones para un segundo ciclo de IgIV son deterioro secundario después de la mejoría inicial o la estabilización, siendo tratados con 0.4 g/kg por cinco días, o bien si no hay un efecto probado del tratamiento con IgIV en pacientes que continúan empeorando.[33]

La plasmaféresis seguida de IgIV no ha demostrado tener más beneficio que la plasmaféresis usada sola.[34] Los corticosteroides orales enlentecen la recuperación, mientras que la metilprednisolona sola no ha mostrado beneficio a corto o a largo plazo.[32]

Hay ensayos clínicos controlados sobre el uso de la medicina herbolaria china comparada con dexametasona, de la filtración de LR comparada con plasmaféresis, de BNF o INF–B comparado con placebo, pero ninguno de estos ensayos ha sido lo suficientemente grande como para demostrar efectos.[34]

REHABILITACIÓN

La terapia de rehabilitación debe iniciarse lo más pronto posible para ayudar a la recuperación motora, para mantener la movilidad de las articulaciones y para evitar la trombosis venosa de MsPs.

Se recomienda el uso de dispositivos ortopédicos o zapatillas deportivas para evitar el acortamiento del tendón de Aquiles.[1]

MORTALIDAD

La muerte resultante por el síndrome de Guillain–Barré no es habitual en la actualidad gracias a los avances en la ventilación mecánica y en otros aspectos de cuidado clínico. En esta época la muerte por esta enfermedad resulta por neumonía, disfunción autonómica, embolismo y sepsis. La mortalidad en el síndrome de Guillain–Barré varía de 2 a 12% y es más frecuente en el grupo de pacientes de mayor edad; 25% de los fallecimientos ocurren durante la primera semana y cerca de 50% en el primer mes.[2,23,35] La mortalidad es de 2 a 8% y en pacientes que requieren AMV asciende a 30%.[1]

REFERENCIAS

1. **Tellería DA, Calzada SDJ:** Síndrome de Guillain–Barré. *Rev Neurol* 2002;34:966–976.
2. **Koeppen S, Kraywinkel K, Wessendorf TE *et al.:*** Long–term outcome of Guillain–Barré syndrome. *Neurocrit Care* 2006;5:235–242.
3. *Octave Landry's ascending paralysis and the Landry–Guillain–Barré–Strohl syndrome.*
4. **Jacuzzi R, James F:** Acute peripherical neuropathy in adults. Guillain–Barré syndrome and related disorders. *Neurologics Clinics* 1997;15(3):530–547.
5. **Petty RHK, Duncan R, Jamal GA, Hadley D, Kennedy PGE:** Brainstein encephalitis and Miller Fisher syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:201–203.
6. **Govoni V, Granieri E:** Epidemiology of the Guillain–Barré syndrome. *Curr Opin Neurol* 2001;14:605–613.
7. **Udaya Senevirante:** Guillain–Barré syndrome. *Postgrad Med J* 2000;76:774–782.
8. **Rees J:** Guillain–Barré syndrome. Clinical manifestations and directions for treatment. *Drugs* 1995;49(6):912–920.
9. **Van Koningsveld R, van Doorn P, Schmitz P, Ang C:** Mild forms of Guillain–Barré syndrome in an epidemiologic survey in the Netherlands. *Neurology* 2000;54:620–625.
10. **Mellado P, Sandoval P:** Variantes regionales del síndrome de Guillain–Barré. *Cuad Neurol* 2002;26:107–112.
11. **Winer JB:** Treatment of Guillain–Barré syndrome. *J Q Med* 2002;95:717–721.
12. **Ho TW, Li CY, Go CY *et al.:*** Patterns of recovery in the Guillain–Barré syndrome. *Neurology* 1997;48(3):695–700.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

13. **Rong–Kuo L, Lok–Ming, Shaw–Yi Cheng *et al.:*** Guillain–Barré syndrome in Taiwan–a clinical study of 167 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63:494–500.
14. **Hahn AF:** Guillain–Barré syndrome. *Lancet* 1998;352:635–641.
15. **Overell JR, Willison HJ:** Recent developments in Miller Fisher's syndrome and related disorders. *Curr Opin Neurol* 2005;18:562–566.
16. **García RGC, Cacho DB:** Síndrome de Guillain–Barré (SGB). Diagnóstico diferencial. *Rev Mex Neuroci* 2005;6(5):448–454.
17. **Corsto RN, McGale EHF, Stonier C, Aber GM, Hutchinson EC:** Abnormalities of cerebrospinal fluid aminoacids in patients with the Guillain–Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1981;44:86–89.
18. The Italian Guillain–Barré Study Group: The prognosis and main prognostic indicators of Guillain–Barré syndrome. A multicentre prospective study of 297 patients. *Brain* 1996; 2053–2061.
19. Plasma Exchange Sandoglobulin Guillain–Barré Study Trial Group: Randomized trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin and combined treatments in Guillain–Barré syndrome. *Lancet* 1997;349:225–230.
20. **Hughes R, Cornblath DR:** Síndrome de Guillain–Barré. *Lancet* 2005;366:1653–1666.
21. **Okumura A, Ushida H, Maruyama K *et al.:*** Guillain–Barré syndrome associated with central nervous system lesions. Case report. *Arch Dis Child* 2002;86:304–306.
22. **Coskun A, Kumandas S, Pac A *et al.:*** Childhood Guillain–Barré syndrome. MR imaging in diagnosis and follow–up. *Acta Radiológica* 2003;44:230–235.
23. **Griffin JW, Li CY, Ho TW *et al.:*** Pathology of the motor sensory axonal Guillain–Barré syndrome. *Ann Neurol* 1996;39:17–28.
24. **Kuwabara S, Mori M, Ogawara K, Hattori T, Yuki N:** Indicators of rapid clinical recovery in Guillain–Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:560–562.
25. **Ropper A:** Severe acute Guillain–Barré syndrome. *Neurology* 1986;36:429–432.
26. **Bersano A, Carpo M *et al.:*** Long term disability and social status change after Guillain–Barré syndrome. *J Neurol* 2006;253:214–218.
27. **Kuwabara S, Mori M:** Indicators of rapid clinical recovery in Guillain–Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 2001;70:560–562.
28. **Hiraga A, Kuwabara S:** Early prediction of prognosis in Guillain–Barré syndrome. *Lancet* 2007;6:572–573.
29. **Yamada H, Noro N *et al.:*** Massive intravenous immunoglobulin treatment in pregnancy complicated by Guillain–Barré syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;97:101–104.
30. **Wittstock M, Zettl V:** Adverse effects treatment with intravenous immunoglobulin for neurological diseases. *J Neurol* 2006;253(Suppl 5):V/75–V/79.
31. **Looney R, Huggins J:** Use of intravenous immunoglobulin G (IV IG). *Best Pract Res Clin Haematol* 2006;19:3–25.
32. **Van P, Ruts L, Jacobs B:** Clinical features, pathogenesis and treatment of Guillain–Barré syndrome. *Lancet Neurol* 2008;7:939–950.
33. **Farcas P, Avnon L *et al.:*** Efficacy of repeated intravenous immunoglobulin in severe unresponsive Guillain–Barré syndrome. *Lancet* 1997;350:1747.
34. **Hughes R, Swan A *et al.:*** Immunotheraphy for Guillain–Barré syndrome: a systematic review. *Brain* 2007;130:2245–2257.
35. **Visser L, Schmitz M *et al.:*** Prognostic factors of Guillain–Barré syndrome after intravenous immunoglobulin or plasma exchange. *Neurology* 1999;53(3):598–604.

4

Hepatitis B y C. Pasado, presente y futuro

Margarita Dehesa Violante, Ricardo Sandoval Salas

INTRODUCCIÓN

En la actualidad los problemas hepáticos constituyen una de las enfermedades más frecuentes en el servicio de gastroenterología de la UMAE, sobre todo las hepatopatías crónicas virales tanto por virus B como por virus C. Éstas pueden dar lugar al desarrollo de cirrosis y todas sus complicaciones (entre ellas hemorragia de tubo digestivo secundaria a ruptura de varices esofágicas, ascitis, peritonitis bacteriana espontánea) que eventualmente pueden llevar a la muerte o al desarrollo de carcinoma hepatocelular, el cual ha aumentado en todo el mundo debido a la infección por estos virus.

PANORAMA MUNDIAL Y NACIONAL

La hepatitis crónica (HC) por virus de hepatitis C (VHC) es una causa importante de enfermedad hepática y un problema de salud pública. Se estima que a nivel mundial casi 180 millones de personas están infectadas. En EUA la prevalencia de la infección por VHC (entre 1999 y 2002) fue de 1.6%, lo que representa casi 4.1 millones de personas positivas a anticuerpos para VHC; de ellas, 80% presentan viremia.[1] El VHC tiene una gran tendencia a la cronicidad y se considera que cerca de 80% de los sujetos infectados van a evolucionar a la cronicidad, 20% desarrollarán cirrosis y de éstos, entre 1 y 3% por año tendrán un carcinoma hepatocelular (figura 4–1).

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

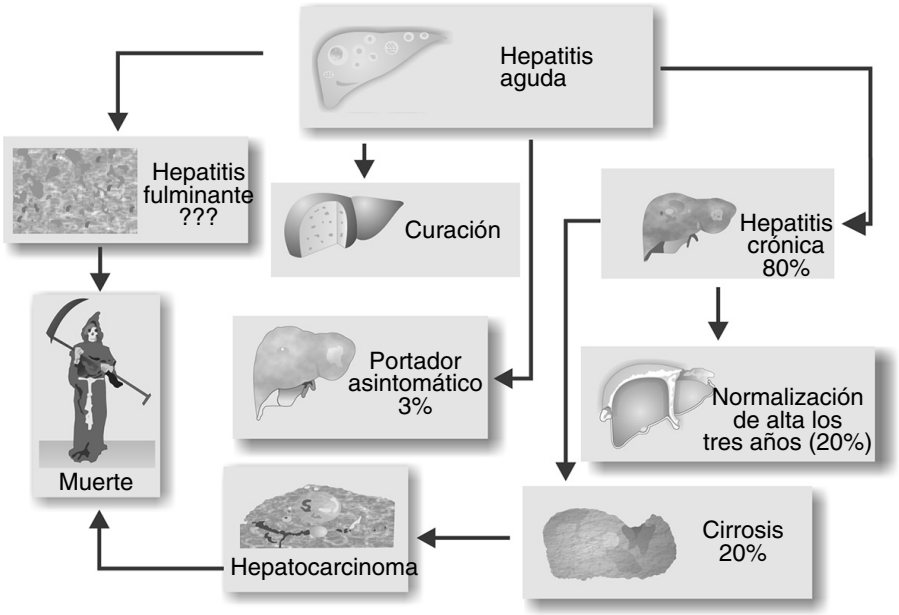


Figura 4–1. Evolución natural de la hepatitis C.

En México la prevalencia se ha establecido en diversos estudios con diferentes resultados, aunque se estima que oscila entre 0.7 y 1.4%,[2,3] siendo el genotipo más frecuente el 1b en 72% de los casos.[4] Hasta antes de 1993 la vía más común de infección era la transfusión de sangre o sus derivados, ya que no se contaba con una prueba de laboratorio para eliminar la sangre contaminada; de hecho, se ignoraban las características del virus y se conocía como hepatitis noA–noB. En 1990 Michael Houghton describió las características del virus y se desarrolló una prueba en el laboratorio de antígeno anticuerpo *(Enzyme–Linked ImmunoSorbent Assay* [ELISA]), que permitió identificar qué sujetos estaban infectados con este virus.

En 1993 se publicó en México, en el *Diario Oficial,* la Norma NOM–003–SSA2–1993 para todos los bancos de sangre, a fin de que realizaran la determinación de este anticuerpo en todas las sangres y sus derivados que fueran a transfundirse. A partir de dicha publicación se supuso que ya no debería haber nuevos casos de hepatitis C postransfusionales; sin embargo, aún quedan muchos casos sin diagnosticar en sujetos que recibieron estos productos antes de esa fecha. En vista de que es una enfermedad asintomática durante muchos años, todavía hay casos sin diagnóstico y probablemente éste se haga en etapa tardía; de ahí la necesidad de tener un alto índice de sospecha, ya que si se hace un diagnóstico a tiempo podrá curarse la infección.[1,4]

Otras fuentes de infección pueden ser el uso de drogas intravenosas, el compartir jeringas y, con menor frecuencia, los tatuajes, el *piercing,* la transmisión sexual y de manera excepcional la transmisión de madres a hijos en el momento del parto.[1]

La hepatitis crónica por virus de hepatitis B (VHB) es una enfermedad de transmisión predominantemente por vía sexual. Se estima que cerca de 350 millones de personas a nivel mundial están infectadas. En EUA hay cerca de 1.25 millones de portadores del VHB (definidos como individuos con antígeno de superficie por más de seis meses). Se estima que cada año mueren 500 000 personas por cirrosis y carcinoma hepatocelular causados por infección crónica, y 40 000 personas por hepatitis aguda.

La prevalencia de la infección no es uniforme en el mundo, es más frecuente en Asia, las islas del Pacífico, el África subsahariana, la cuenca del Amazonas y Europa del Este.[5]

En EUA la incidencia de hepatitis aguda ha disminuido de manera notable gracias a la aplicación de la vacuna. Sin embargo, el número de pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis B (HCB) es alto debido a la larga duración de la infección.

En México hay una incidencia baja; además, a partir de 1999 la vacuna forma parte de la Cartilla Nacional de Vacunación.[5]

Algo importante es lo que se conoce como hepatitis B oculta. En estos casos el antígeno de superficie (AgsHB) puede ser negativo; asimismo, es el único marcael Sub–Sahara dor que se utiliza en los bancos de sangre y es posible la presencia de anticuerpos *anticore* (AcHBc); si se realiza una prueba de carga viral y resulta positiva, apoya el diagnóstico de hepatitis B oculta. Esto se ha observado en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y en sujetos que tienen VHC con cargas virales altas.[5]

En México se estima que la seroprevalencia de anti–HBc es de 3.3% y la de AgVHBs de 0.21%, por lo que se ha considerado como un patrón epidemiológico bajo comparado con las cifras mundiales.[6]

Dichas entidades representan un peligro para la salud y si se toman en cuenta los datos previamente mencionados, puede estimarse que cerca de 530 millones de personas en el mundo padecen una de estas enfermedades.

Estos padecimientos pueden condicionar daño hepático con fibrosis, cirrosis e incluso posteriormente encontrarse ante la necesidad de un trasplante hepático debido a la evolución terminal de la cirrosis o por la presencia de hepatocarcinoma.

En México estas enfermedades son causa frecuente de cirrosis hepática; VHC en 36.6% y VHB en 5.0% de los caso.[7] En el Hospital de Especialidades CMN "Siglo XXI" del IMSS estas entidades son causa común de atención médica (figura 4–2).

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

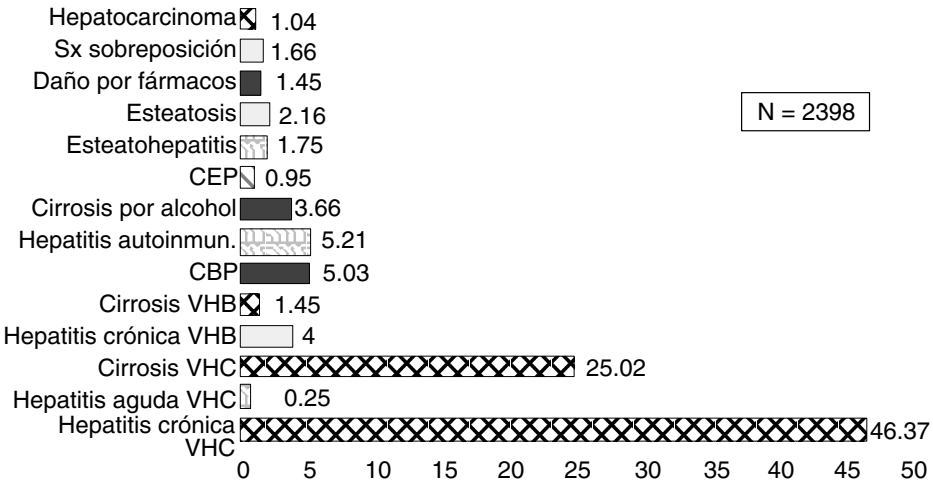


Figura 4–2. Causas de cirrosis hepática. Datos de la Clínica de Hígado de 2006, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional "Siglo XXI", IMSS.

ASPECTOS HISTÓRICOS GENERALES DE LA ENFERMEDAD Y SU TRATAMIENTO

En 1986 la elección inicial para el tratamiento de la infección por el agente de la hepatitis no A–no B (posteriormente identificado y denominado VHC) fue el interferón alfa (IFN–α), ya que se le consideró un antiviral potente y de amplio espectro; sin embargo, esta elección se hizo sin conocer con certeza las características del virus. El primer consenso de los *National Institutes of Health* (NIH) de EUA recomendaba el uso de IFN–α (en dosis de 3 millones de unidades tres veces por semana durante 48 semanas) como el tratamiento para la HC VHC, aunque los porcentajes de respuesta viral sostenida (RVS), definida como RNA VHC indetectable después de 6 meses de haberse concluido el tratamiento antiviral, sólo fueron de 12 a 16% con este esquema.[8,9] En 1991 Reichard fue el primero en informar el uso de la ribavirina en pacientes con HC VHC, justificando su administración en el amplio espectro contra virus DNA y RNA, incluyendo a la familia de los flavivirus, y logrando disminuir los niveles de ALT, pero sin afectar la replicación viral. En 1994 Brillanti y su grupo llevaron a cabo un estudio donde administraron de manera conjunta IFN–α tres veces por semana y ribavirina, obteniendo 40% de RVS. Por ello, en 1999 el consenso de hepatitis C de la *European Association for the Study of Liver* (EASL) estableció que el tratamiento conjunto de IFN–α y ribavirina era el de elección. El último cambio ocurrió cuando se

modificó estructuralmente el IFN–α con la adición de moléculas de polietilenglicol (pegilación), con lo que se logró mejorar sus cualidades de farmacocinética y farmacodinamia, así como mayor comodidad del tratamiento con la inyección sólo una vez por semana. Desde 2002 los NIH establecieron que el tratamiento estándar para la HC por VHC es la combinación de interferón pegilado (IFN–Peg) y ribavirina.[8,9]

El tratamiento de la HC por VHB tiene como finalidad erradicar o suprimir la replicación viral y prevenir la progresión a cirrosis, insuficiencia hepática y desarrollo de hepatocarcinoma. Los parámetros utilizados para evaluar la respuesta al tratamiento son: normalización de transaminasas, disminución del DNA VHB, pérdida del antígeno e (HBeAg) con o sin presencia de anticuerpos contra el antígeno e (anti–HBe) y mejoría de la histología hepática.[5,10]

En el Centro Médico Nacional "Siglo XXI" se creó, en el Departamento de Gastroenterología, una clínica que atiende sólo a pacientes con hepatitis. Cuenta con un médico de base experto en el tema, uno o dos residentes de la especialidad y una enfermera, y se proporciona en ella adiestramiento para orientar a los enfermos y familiares respecto a cómo almacenar, cuidar y administrar sus fármacos.

Al pasar de los años el servicio de gastroenterología ha sido punta de lanza en la creación de una consulta especializada en hepatitis y en el uso de los fármacos más recientes (p. ej., incluir la ribavirina en el esquema antiviral y, de manera posterior, el uso conjunto de IFN–Peg y ribavirina), así como en la investigación para evaluar nuevas moléculas o combinaciones (como la terapéutica triple con IFN–Peg, ribavirina y amantadina).[11] Además, se ha formado un grupo de pacientes y familiares que se reúnen cada mes, y se les informa sobre su enfermedad y las posibles complicaciones que podrían presentarse; cada año se organiza un curso al que se invita a pacientes y familiares, a médicos especialistas en el área, a un nutriólogo, a un dermatólogo y a un psiquiatra, para orientar a los enfermos y sus familiares.

En la clínica de hepatitis del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "Siglo XXI" se lleva a cabo el seguimiento de 1 120 pacientes; de ellos 1 044 corresponden a HC por VHC (93.22%) y 76 a HC por VHB (6.78%). La edad promedio de los pacientes con HC por VHB es de 48.4 años; 17.1% de ellos están coinfectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), 4% coinfectados con VHC y 20% tienen insuficiencia renal crónica (IRC).

TRATAMIENTO ACTUAL GLOBAL Y EN MÉXICO

Actualmente hay dos variantes de IFN–Peg aceptadas para tratar la HC por VHC: una de ellas es el IFN–Peg 2α, administrada en dosis fija de 180 μg/semana, y la

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

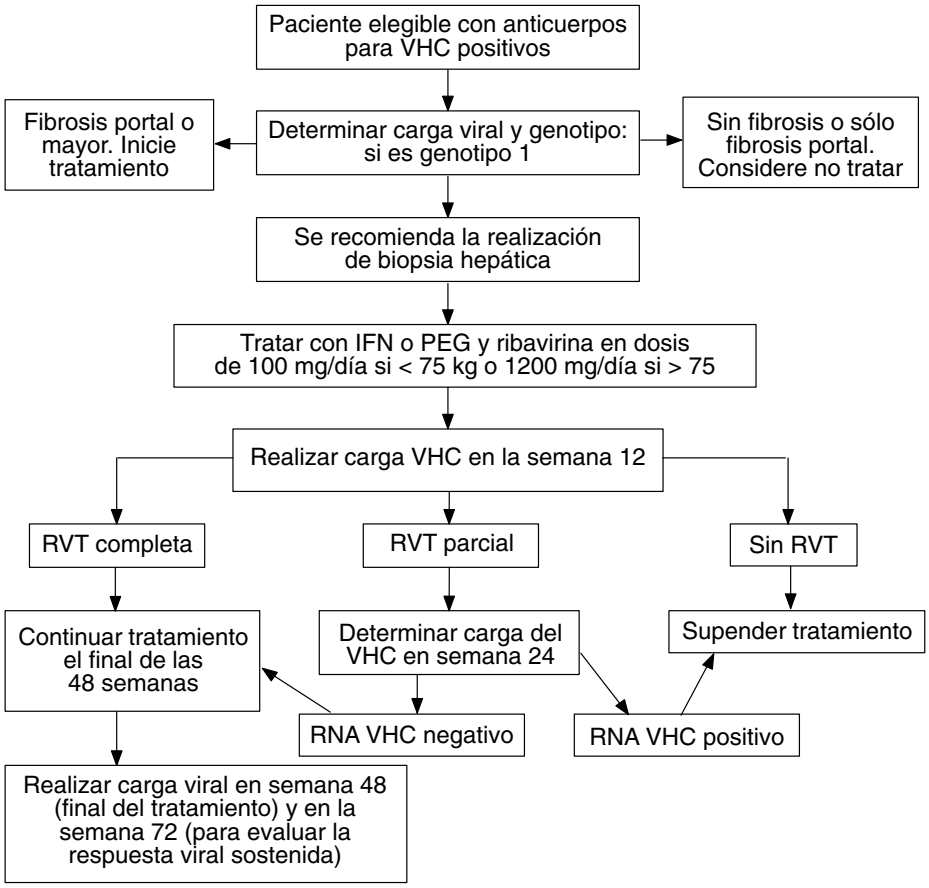


Figura 4–3. Algoritmo de manejo para HC por VHC, genotipos 1 y 4. (Tomado de: Ghany M, Strader D, Thomas D, Seeff L: AASLD Practice guidelines. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: An update. *Hepatology* 2011;54:1433–1444.)

otra, el IFN–Peg 2β, en dosis calculada de 1.5 μg/kg de peso/semana. La ribavirina se ajusta con base en el genotipo y los kilogramos de peso, y la duración del tratamiento la determina el genotipo.[1,8]

El esquema de tratamiento aceptado actualmente para la infección por VHC es (figuras 4–3 y 4–4):

- **Genotipos 1 y 4:** administración de IFN–Peg durante 48 semanas y dosis de ribavirina ajustada a kilogramos de peso corporal; si el peso es menor de 75 kg = 1 000 mg/día por vía oral; si el peso es mayor de 75 kg = 1 200 mg/día. Las posibilidades de alcanzar la RVS son cercanas a entre 42 y 52%.

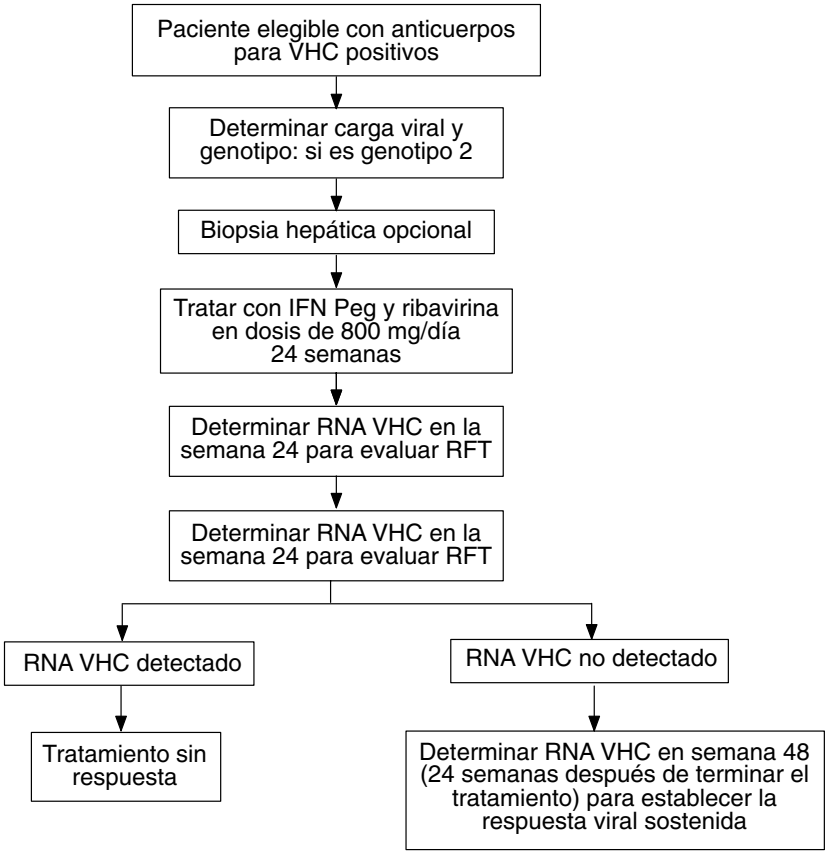


Figura 4–4. Algoritmo de manejo para HC por VHC, genotipos 2 y 3.1. (Tomado de: Ghany M, Strader D, Thomas D, Seeff L: AASLD Practice guidelines. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: An update. *Hepatology* 2011;54:1433–1444).

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

- **Genotipos 2 y 3:** administración de IFN–Peg durante 24 semanas y dosis de ribavirina fija a razón de 800 mg/día. Las posibilidades de alcanzar la RVS son cercanas a entre 76 y 84%.
- **Genotipos 5 y 6:** tratamiento igual que para los genotipos 1 y 4.[1,8]

En la institución donde laboran los autores el genotipo aislado con más frecuencia es el 1, en 72% de los pacientes; lo siguen el genotipo 2, en 18%, el genotipo 3, en 9%, y el resto de los genotipos en 1%.

En cuanto al tratamiento para la hepatitis B, en el hospital se cuenta con varias de las opciones de tratamiento, también disponibles en el mercado y que se desglosan en el cuadro 4–1.

Cuadro 4–1.Tratamientos para pacientes con HC por VHB

Tratamiento	Número de pacientes (%)
Sin tratamiento farmacológico y sólo seguimiento	15 (19.73)
Adefovir	4 (5.26)
Tenofovir	5 (6.57)
Tenofovir/emtricitabina	8 (10.52)
Emtricitabina	4 (5.26)
IFN Peg	1 (1.31)
Lamivudina	36 (47.36)
Entecavir	3 (3.94)

Tomado de: Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional "Siglo XXI", IMSS, 2010.

PROBLEMAS POR RESOLVER Y FUTURO DE LA ATENCIÓN

Como ya se ha mencionado, el número de pacientes con hepatopatías crónicas ha aumentado en forma considerable, sobre todo en el caso de sujetos con hepatitis virales crónicas por virus C y B.

Desafortunadamente, el tratamiento de estos enfermos implica un alto nivel de conocimientos tanto de la enfermedad como del manejo adecuado de los medicamentos y sus efectos colaterales. Asimismo, pocos médicos tienen la suficiente experiencia; por lo tanto, la clínica de hepatitis se ha convertido en un centro de enseñanza y adiestramiento.

Al no responder a la terapéutica, muchos de estos enfermos evolucionarán a cirrosis o a la presencia de un carcinoma hepático, por lo que serían candidatos a un trasplante hepático como único tratamiento de su hepatopatía en fase terminal.

En lo que se refiere al virus C, y en vista de que en el mejor de los casos la respuesta al tratamiento en pacientes con genotipo 1 es de 50%, se están estudiando nuevas moléculas con efecto antiviral. Por desgracia existe una gran cantidad de pacientes con falla al tratamiento antiviral, ya sea aquellos con recaída (RNA del VHC detectable 6 meses después de haberse terminado al tratamiento antiviral) o los no respondedores (sin disminución de por lo menos dos logaritmos en la carga viral de la semana 12 de tratamiento o la presencia de RNA del VHC al final del tratamiento antiviral), y pocas opciones de tratamiento se les ofrece a los pacientes de este grupo.[1,6]

En el primer semestre del año 2011 la *Food and Drug Administration* (FDA) de EUA autorizó dos nuevos fármacos que pertenecen a un nuevo grupo terapéutico para la HCVC: los inhibidores de proteasa boceprevir y telaprevir, ambos administrados en conjunto con IFN Peg y ribavirina y sin ninguna utilidad como monoterapia, dirigidos contra la infección por genotipo 1. Estos fármacos poseen

mecanismos de acción específicos contra el VHC al inhibir la proteasa NS3/4A necesaria para la replicación viral.[1]

Ambos medicamentos han demostrado un incremento en la RVS de pacientes que lo recibieron como primer esquema de tratamiento, pero también en aquellos que ya habían presentado falla con el tratamiento estándar con IFN Peg y ribavirina. Específicamente boceprevir ha logrado la RVS entre 67 y 68% de pacientes caucásicos en su primer esquema terapéutico, y en 59 a 66% de pacientes con falla terapéutica; además se ofrece la posibilidad de otorgar un tratamiento de menor duración de acuerdo con la respuesta a lo largo del tratamiento. Estos datos son muy distintos de los obtenidos actualmente con el tratamiento estándar, por lo cual este nuevo esquema de tratamiento resulta prometedor, aunque habrá que evaluar la respuesta en el "mundo real", sus efectos adversos y el costo.

REFERENCIAS

1. **Ghany M, Strader D, Thomas D, Seeff L:** AASLD Practice guidelines. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: An update. *Hepatology* 2011;54:1433–1444.
2. **Valdespino J, Conde GC, Olaiz FG *et al.:*** Seroprevalencia de la hepatitis C en adultos de México: ¿Un problema de salud pública emergente? *Salud Púb Méx* 2007;49(Supl 3):S395–S403.
3. **Vences AM, González BF:** Diagnóstico por el virus de la hepatitis C en donadores de sangre. *Rev Mex Patol Clin* 2005;52:6–12.
4. **Vera de León L, Juárez J, Díaz M, Méndez N *et al.:*** Panorama epidemiológico y situacional de la hepatitis C en México. *Rev Gastroenterol Méx* 2005;70:25–32.
5. **Lok A, McMahon B:** Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009;50:1–36.
6. **Valdespino J, Conde GC, Olaiz FG *et al.:*** Prevalencia en México de la infección y el estado de portador de la hepatitis B en adultos. *Salud Públ Méx* 2007;49(Supl 3):S404–S411.
7. **Méndez N, Aguilar RJ, Reyes A, Dehesa M *et al.:*** Etiology of liver cirrhosis in Mexico. *Ann Hepatol* 2004;3:30–33.
8. **Pawlotsky J:** Therapy of hepatitis C: From empiricism to eradication. *Hepatology* 2006; 43:S207–S220.
9. **Hoofnagle J:** A step forward in therapy for hepatitis C. *N Engl J Med* 2009;360:1899–1901.
10. **Marín–López ER *et al.:*** Primer Consenso Nacional de Hepatitis B Crónica. *Rev Gastroenterol Mex* 2005;70:490–503.
11. **Méndez–Navarro J, Chirino R, Corey K *et al.:*** A randomized controlled trial of double vs. triple therapy with amantadine for genotype 1 chronic hepatitis C in Latino patients. *Dig Dis Sci* 2010;55:2629–2635.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

5

Diagnóstico y tratamiento de la depresión y la ansiedad asociadas a comorbilidad médica

Irma Corlay Noriega, Blanca Patricia Morales Esponda, Ulises Montero Hernández, Patricia Angulo Camarena, Felipe Vázquez Estupiñán

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la depresión a lo largo de la vida en la población general es cercana a 20%, siendo más frecuente en las mujeres (21%) que en los hombres (13%); la presencia de comorbilidades médicas, su cronicidad, su número y su gravedad aumentan dicha prevalencia. Padecer una enfermedad crónica como diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial sistémica (HAS), etc., duplica la prevalencia de la depresión.

En general, la depresión en pacientes médicamente enfermos no se diagnostica, ya que los médicos tienden a considerar los síntomas depresivos como "normales" o no se diferencian de los síntomas producto de la enfermedad de base. Es común escuchar que la tristeza, la desesperanza, la culpa e incluso la ideación suicida se deben a la enfermedad subyacente.

Sin lugar a dudas, el padecer una o varias enfermedades graves o desgastantes puede originar síntomas depresivos o ansiosos, que son llamados trastornos de adaptación o reacciones de ajuste; la mayor parte de estas reacciones se yugula con el paso del tiempo y el uso de psicoterapia o la administración transitoria de ansiolíticos; sin embargo, cuando estos padecimientos se convierten en trastornos francamente depresivos o ansiosos, deben tratarse de forma adecuada y eficiente con antidepresivos y ansiolíticos, e incluso en casos pertinentes, con estabilizadores del humor y antipsicóticos. Sin duda alguna, la relación entre los eventos estresantes, las enfermedades médicas y la depresión es claramente importante. Cuando un paciente es diagnosticado o está sufriendo una enfermedad

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

médica grave se genera una respuesta de estrés; este último puede precipitar la depresión en pacientes vulnerables. El organismo responde a los eventos estresantes con una hiperactividad del sistema hipotalámico–hipofisario–suprarrenal mediante una activación inmunitaria, liberando citocinas proinflamatorias y estimulando el sistema nervioso simpático, así como el sistema liberador de corticotropina. Cuando se considera la fisiopatología de la depresión en un sujeto médicamente enfermo, el clínico no debe pensar sólo en la biología del estrés y la depresión, sino también en la biología de la enfermedad médica.

Los trastornos depresivos se consideran enfermedades sistémicas porque repercuten en la salud del paciente y en la familia, como lo expresa la tasa de divorcio, que es nueve veces mayor que en la población general. Los hijos de padres deprimidos tienden más a tener problemas de conducta y a padecer depresión cuando son adultos, no sólo por el componente genético sino también por el ambiental.

En el último decenio se ha demostrado que la depresión no tratada disminuye el volumen del hipocampo, lo que está estrechamente relacionado con disfunción cognoscitiva, lesiones agresivas como suicidio u homicidio, aumento de la discapacidad, pérdidas económicas por una productividad mediocre y ausentismo.

ORIGEN DE LOS TRASTORNOS DE LA ANSIEDAD Y DEL HUMOR (DEPRESIVOS), ASOCIADOS A COMORBILIDAD MÉDICA

1. Como trastornos ansiosos y depresivos por sí mismos, esto es, por desequilibrio de neurotransmisores, principalmente serotonina, noradrenalina y sistema GABA. Por lo general estos pacientes tienen ya antecedentes personales y familiares de depresión y ansiedad.
2. Como comorbilidad de otras enfermedades, por ejemplo: hipotiroidismo, epilepsia, enfermedad de Parkinson, fibromialgia, lupus eritematoso sistémico y otras.
3. Como efecto colateral de medicamentos.
4. Como resultado de las pérdidas y complicaciones por enfermedades tanto físicas como psiquiátricas, pérdidas económicas, físicas, cambio de roles en la familia, discapacidad, etc.

Criterios de diagnóstico para el episodio depresivo mayor

Para diagnosticar un episodio depresivo mayor deben estar presentes cinco de los síntomas siguientes durante un periodo de dos semanas:

1. Humor triste o irritable.
2. Interés disminuido en todas o casi todas las actividades del día.
3. Pérdida o aumento significativo de peso o disminución o aumento del apetito.
4. Insomnio o hipersomnia.
5. Agitación o retraso psicomotor.
6. Fatiga o pérdida de energía.
7. Ideas de culpabilidad excesiva o inadecuada por sentirse enfermo.
8. Capacidad disminuida para pensar o concentrarse.
9. Pensamientos recurrentes de muerte (miedo de morir), de ideación suicida recurrente sin un plan específico, o de una tentativa de suicidio o de un plan específico para el suicidio.

Estos síntomas impactan profundamente la vida familiar, social y laboral.

Se ha estimado que los trastornos depresivos se asocian a cualquier otro trastorno de ansiedad, principalmente al de ansiedad generalizada, o a síntomas ansiosos subumbrales (70 a 90% de éstos); por ello el tratamiento de inicio es el uso concomitante de antidepresivos y benzodiazepinas. Generalmente, en uno a tres meses la benzodiazepina se retira poco a poco, pero el antidepresivo debe continuarse de 7 a 12 meses.

Criterios diagnósticos de trastornos de ansiedad

1. **Expectación aprensiva.** Es la sensación de que "algo malo va a pasar y no se sabe qué es". El paciente la describe como intranquilidad y angustia.
2. **Búsqueda y escrutinio.** Es la conducta secundaria a la sensación de "no sé qué va a pasar", por lo que el paciente busca/averigua qué podría estar generando esta angustia.
3. **Tensión muscular.** Se puede manifestar principalmente como dolor lumbar o cervical, disfunción temporomandibular, etc.
4. **Actividad cromafín.** Se expresa con palpitaciones, diaforesis, temblor, parestesias, náuseas e incluso pérdida del control de esfínteres.

Es importante mencionar la irritabilidad, que puede ser un síntoma equivalente a la tristeza. En los varones socialmente no es bien visto llorar o estar triste, razón por la cual en muchas ocasiones el síntoma predominante es la irritabilidad, que se combina con la intolerancia. Se puede manifestar como enojo fácil, intolerancia a la espera, discusiones frecuentes, peleas con desconocidos, etc. El clínico debe orientar la anamnesis para síntomas que incluyan mal humor, explosividad y aumento de la impulsividad.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

El interrogatorio sobre irritabilidad debe incluir preguntas como:

- ¿Ha notado que está más irritable que de costumbre?
- ¿Se enoja por cualquier cosa?
- ¿Explota ante situaciones banales?
- ¿Tiene conflictos o pleitos frecuentemente?

Como es de esperarse, todos estos síntomas merman al paciente tanto afectiva como físicamente y repercuten en todas las áreas de la vida: familia, trabajo, vida social, etc., así como en la adherencia terapéutica.

Hay varios tipos de trastornos depresivos; la diferencia entre un episodio depresivo mayor y la depresión crónica o distimia es que los síntomas afectivos de esta última tienen (como su nombre lo indica) una duración mínima de dos años. Es frecuente encontrar en pacientes con enfermedades crónicas síntomas afectivos que pueden exacerbarse o agravarse, independientemente de la gravedad de las otras enfermedades.

Cuando se considera el diagnóstico de depresión en cualquier población de pacientes es esencial tener en mente los diferentes tipos de depresión.

Trastornos depresivos, diagnóstico diferencial

1. Trastorno depresivo mayor–unipolar.
2. Trastornos bipolares I y II, último episodio depresivo.
3. Reacción adaptativa depresiva.
4. Distimia.
5. Trastornos de la ansiedad con síntomas depresivos.
6. Trastornos depresivos inducidos por sustancias (fármacos que producen depresión) (cuadro 5–1).
7. Trastornos del afecto asociados a condiciones médicas (hipotiroidismo, lupus eritematoso sistémico (LES), enfermedad de Parkinson, epilepsias).

En pacientes con enfermedad comórbida hay múltiples factores que contribuyen a sus trastornos del humor; además de la posible depresión primaria, estos factores incluyen efectos colaterales de los medicamentos y efectos de la fisiología propia de la enfermedad médica.

En el cuadro 5–2 se presentan diversas entidades médicas que se asocian con la depresión. En algunas de las enfermedades de base que tienen una alta comorbilidad depresiva los síntomas de depresión se reducen al mejorar la enfermedad primaria (p. ej., sustitución de hormona tiroidea, corrección de reactivación de esclerosis múltiple, control de la enfermedad de Parkinson, control metabólico de DM, etc.); sin embargo, en la mayoría de los pacientes se cumplen los criterios

Cuadro 5–1. Medicamentos asociados a depresión y ansiedad

Fármacos que se asocian con la inducción de depresión. Los síntomas depresivos tienden a ser moderados y desaparecen con la suspensión de los fármacos, excepto con la fenfluramina, la cual induce depresión al suspenderse	Sustancias que pueden producir trastornos de la ansiedad
• Antineoplásicos • Agentes alquilantes • Analgésicos (codeína, indometacina, oxicodona) • Anticonceptivos orales • Bloqueadores de los canales de calcio • Alfa–metildopa. • Anfotericina B • Baclofén • Cimetidina • Cicloserina • Digital • Fenfluramina • Flunarizina • Hormonas esteroides • Isotretinoina • Levodopa • Metildopa • Prednisona • Propranolol • Ranitidina • Reserpina • Sulfonamidas • Otros	• Alcohol: abstinencia e intoxicación • Anfetaminas • Agentes simpaticomiméticos • Vasopresores • Cafeína: abstinencia e intoxicación • Penicilina • Sulfonamidas • *Cannabis* • Mercurio • Arsénico • Fósforo • Organofosfatos • Carbón • Bencenos • Ácido acetilsalicílico: intolerancia • Metroclopramida • Fenilefrina • Beta agonistas • Levodopa–carbidopa • Otros

de un trastorno depresivo mayor, por lo que el tratamiento antidepresivo debe mantenerse de 7 a 12 meses aun habiéndose resuelto la comorbilidad de base.

Depresión asociada a enfermedades médicas

Existe cierto debate acerca de si la depresión debe ser diagnosticada en el paciente medicamente enfermo; sin embargo, cada día hay más consenso entre los diferentes especialistas. Los trastornos depresivos son enfermedades multifacéticas, ya que tienen expresiones psicológicas, conductuales y biológicas. Los síntomas depresivos se dividen generalmente en dos grupos (cuadro 5–3).

La depresión complica las enfermedades médicas

Cuando la depresión se asocia a otras enfermedades médicas se complica el curso de éstas. Los cambios en el apetito, el sueño, la energía, la concentración y la mo-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 5–2. Enfermedades asociadas con depresiones sintomáticas

Enfermedades físicas	Características clínicas de la depresión
Endocrinas	
Síndrome de Cushing	La depresión se manifiesta en 30 a 50% de estos pacientes y 10% presentan intentos suicidas. Los síntomas afectivos están directamente asociados a la dosis de esteroides
Enfermedad de Addison	Los síntomas de fatiga y de debilidad se confunden con distimia y depresión mayor crónica
Hipotiroidismo	Los síntomas depresivos se manifiestan como una depresión retardada. Si los síntomas cognoscitivos son graves, se asemejan a la demencia. Cerca de 30% de los pacientes con depresión resistente padecen hipotiroidismo subclínico
Hiperparatiroidismo	Los síntomas afectivos se expresan más bien como irritabilidad y labilidad emocional y se acompañan de tensión y ansiedad
Hiperprolactinemia	La depresión se asocia con hostilidad y se limita a las mujeres. La bromocriptina ha demostrado ser mejor que el placebo para el tratamiento
Neurológicas	
Enfermedad de Parkinson	La depresión mayor tiene una prevalencia de 30% y puede ser grave con riesgo suicida. Se caracteriza por ansiedad y menor cantidad de ideas de culpa. Se asocia con el inicio de la enfermedad de Parkinson
Trastornos cerebrovasculares	La depresión se asocia con lesiones en los ganglios basales frontales o temporales izquierdos, atrofia cortical preexistente, atrofia subcortical, edad avanzada, vivir en una institución y ausencia de relaciones personales cercanas. Las alteraciones del ánimo duran más de 1 año
Corea de Huntington	Los síntomas depresivos se asocian con alucinaciones y se presentan al inicio de la enfermedad
Esclerosis múltiple	La prevalencia de la depresión es de 70% y puede preceder a los síntomas neurológicos. La respuesta a los antidepresivos es favorable y también puede controlar la risa y el llanto patológicos
Epilepsia	Los síntomas depresivos se asocian a mayor irritabilidad y humor disfórico; también se pueden observar cambios en la personalidad. Se sugiere precaución con el uso de antidepresivos tricíclicos (ADT) y bupropión. Los pacientes que toman fenobarbital presentan un mayor nivel de depresión que aquellos que toman carbamazepina
Traumatismo craneoencefálico	La depresión se asocia con más frecuencia a daño cerebral derecho, particularmente del lóbulo frontal
Hidrocefalia normotensa	La depresión precede a otros síntomas
Enfermedad de Alzheimer	Los episodios depresivos aparecen a edades tempranas. La apatía y los síntomas vegetativos se observan con mucha frecuencia

Cuadro 5–2. Enfermedades asociadas con depresiones sintomáticas (continuación)

Enfermedades físicas	Características clínicas de la depresión
Trastornos infecciosos	La depresión es más común secundaria a infecciones virales (hepatitis, mononucleosis, influenza, encefalitis) que a infecciones virales, y presenta remisión espontánea
Otras enfermedades	
Lupus eritematoso sistémico	Los síntomas afectivos son secundarios a afección cerebral o al uso de esteroides y se presentan en cerca de 30% de los pacientes
Anemia perniciosa, deficiencia de folato	Suele haber respuesta a la terapéutica de reemplazo
Cáncer	La depresión y la ansiedad son muy frecuentes, hasta 90% de los pacientes las presentan en alguna etapa de la enfermedad. Los tipos de cáncer que tienen mayor prevalencia de depresión son los de páncreas y los tumores endocrinos. El cáncer de pulmón tiene mayor prevalencia de ansiedad por la presencia de disnea
SIDA	La depresión se caracteriza por letargia y puede ser precipitada por infecciones oportunistas del sistema nervioso central
Diabetes	La depresión es dos veces más frecuente en pacientes diabéticos que en la población general. 40% de las personas con diabetes tienen síntomas depresivos. Debe tomarse en cuenta que el uso de medicamentos como la mirtazapina puede hacer aumentar de peso; también se debe tener precaución con el uso de neurolépticos, que pueden condicionar el síndrome metabólico (como lo son prácticamente todos los neurolépticos atípicos)
Fibromialgia	Los síntomas de este padecimiento son muy parecidos a los encontrados en un episodio depresivo mayor, enfatizándose insomnio global, fatigabilidad, dolor difuso, síntomas afectivos y ansiedad. Para el tratamiento se sugiere como primera opción el uso de antidepresivos de acción doble (p. ej., duloxetina, milnacipran y venlafaxina), así como la pregabalina, que es un análogo de los receptores GABAérgicos
Colon espástico	Los trastornos ansiosos y afectivos en esta entidad tienen una prevalencia de 21 a 35%. En 16% de los casos los síntomas psiquiátricos cumplen todos los criterios diagnósticos de un síndrome depresivo completo, y 32% presentan síntomas subumbrales, irritabilidad, tensión y preocupación, que son las expresiones clínicas más frecuentes. Se dispone de estudios que demuestran una clara asociación entre la gravedad de la ansiedad y los síntomas intestinales. En un estudio se relacionó la gravedad de la depresión con el número de recaídas en un periodo de 18 meses. El tratamiento farmacológico con cualquier familia de antidepresivos es beneficioso para estos pacientes. El uso de ansiolíticos también está indicado

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 5–3. Síntomas depresivos

Psicológicos	Neurovegetativos
Humor depresivo	Aumento o pérdida de peso
Anhedonia	Cambios en el sueño: insomnio o hipersomnia
Desesperanza	Aumento o lentitud de la actividad psicomotora
Culpa	Fatiga o pérdida de energía
Ideas de muerte	Alteración de funciones mentales de integración superior (memoria, atención, concentración, etc.)
Ideas suicidas	Síntomas físicos dolorosos inespecíficos
	Dificultad para controlar los síntomas de otras comorbilidades

tivación pueden ser secundarios al padecimiento afectivo y a la enfermedad médica.

Los pacientes con depresión comórbida y enfermedad médica señalan más síntomas físicos asociados con enfermedad médica que sus contrapartes no deprimidas.

El dolor también es un síntoma cardinal de la depresión mayor. La mayoría de los pacientes con enfermedades médicas agudas o crónicas tienen la habilidad de adaptarse a los síntomas causados por enfermedades como diabetes mellitus,[1–3] fibromialgia, artritis reumatoide, etc., pero es el trastorno depresivo el que afecta negativamente el proceso de adaptación y exacerba la percepción del paciente sobre la gravedad de sus síntomas y el nivel de su discapacidad. Esto se ha estudiado en pacientes con hepatitis C, diabetes mellitus, colon irritable, enfermedad coronaria y cáncer; los pacientes tienden a tener síntomas generalizados además de aquéllos específicos asociados a su enfermedad, generando aún más limitación funcional e incrementando la discapacidad cuando se comparan con pacientes con las mismas enfermedades pero en ausencia de depresión.[5–9]

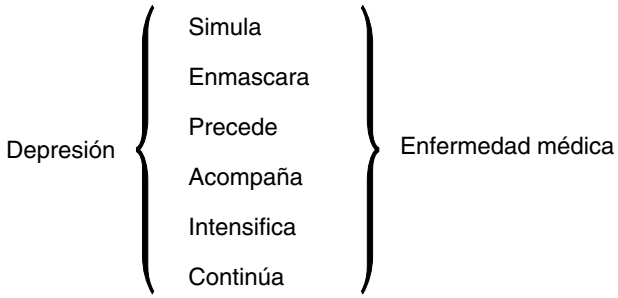


Figura 5–1.

En el año 2000 la Organización Mundial de la Salud (OMS) definió la depresión como la causa número 1 de discapacidad medida en años de vida vivida con discapacidad, y como la causa número 4 de desgaste global por enfermedad.

Costos

En la depresión comórbida, especialmente en aquella que no es tratada, se incrementa el costo por concepto de atención de la salud, ya que los pacientes tienen más consultas, mayor utilización de servicios de urgencia y más días de estancia hospitalaria (13.5 días de hospitalización *vs.* 30.4), el número de prescripciones médicas se incrementa (sobre todo por el uso de analgésicos e inductores del sueño); además, los síntomas se amplifican y aumenta el número de procedimientos diagnósticos, estudios de laboratorio y de gabinete.

El informe de Himelhoch que incluyó a más de un millón de pacientes mostró que cerca de 50% que tenían criterios para depresión mayor usaban más servicios de urgencias y tenían mayores complicaciones médicas *vs.* los no deprimidos.

Es frecuente que el médico confunda los síntomas ansiosodepresivos (p. ej., la preocupación, la culpa, la desesperanza), así como los vegetativos (lentitud psicomotora, alteraciones en el sueño, insomnio, sueño no reparador, disminución del apetito, fatiga, etc.), considerándolos secundarios a una enfermedad médica como la insuficiencia renal o hepática, el LES, etc.; empero, éstos pueden ser consecuencia directa de la enfermedad depresiva o de ambas, por lo que es imperativo en estos casos administrar un antidepresivo.

Síntomas somáticos inexplicables

Numerosos estudios han arrojado como resultado que el espectro ansiedad–depresión está estrechamente asociado a la presencia de síntomas somáticos inexplicables. El perfil del paciente incluye pruebas de laboratorio y de gabinete normales o ligeramente anormales, así como la presencia de síntomas o quejas físicas que tienen una explicación fisiológica clara. Un ejemplo puede ser el paciente con dolor retroesternal en quien se obtiene una prueba de esfuerzo negativa y una endoscopia de tubo digestivo normal, pero que se queja de malestares persistentes que probablemente respondan a antidepresivos.

Hay que recordar que como parte de los criterios diagnósticos de los trastornos de ansiedad están los siguientes síntomas somáticos:

- Disnea.
- Palpitaciones.
- Temblores o sacudidas–disnea (sensación de ahogo o falta de aliento).

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

- Opresión o malestar torácico.
- Náuseas o molestias gastrointestinales.
- Inestabilidad, mareo o vértigo y desmayo.
- Parestesias.
- Escalofríos o sofocaciones.

También los trastornos depresivos tienen manifestaciones somáticas; en 70% de éstos se presentan insomnio, dolor inespecífico, fatiga, pérdida de energía y anhedonia, los mismos síntomas que también son expresión clínica de cualquier enfermedad.

Estos síntomas físicos cuya etiología es ansiosa son muchas veces infradiagnosticados y mal tratados con medicamentos de acción únicamente local (p. ej., antiácidos, antimigrañosos, analgésicos, miorrelajantes, etc.), y no con los fármacos de elección, que son los antidepresivos y las benzodiazepinas.

Las quejas y los síntomas físicos son una manifestación común de estrés psicológico en todo el mundo. Los trastornos depresivos y de la ansiedad se presentan con frecuencia en forma de síntomas físicos. Las presentaciones somáticas de trastornos mentales varían de un país a otro, así como entre las culturas de un mismo pueblo. Típicamente, estas presentaciones somáticas tienden a expresarse como "síntomas médicos inexplicables", a ser crónicos y discapacitantes, y llevan a buscar atención médica principalmente en el primer nivel de atención, en gran parte en los servicios relacionados con la medicina interna.

Aún hay discusión sobre el diagnóstico de trastorno de somatización, ya que los criterios diagnósticos tienden a ser muy amplios y, en muchas ocasiones, el paciente se presenta con escasos síntomas.

Trastorno de somatización

En éste se consideran:

A. Antecedente de múltiples síntomas físicos que empieza antes de los 30 años de edad.

B. Deben cumplirse todos los criterios que se exponen a continuación, y cada síntoma puede aparecer en cualquier momento de la alteración:

1. Cuatro síntomas dolorosos: dolor previo relacionado con al menos cuatro zonas del cuerpo o con cuatro funciones.

2. Dos síntomas gastrointestinales: antecedente de al menos dos síntomas gastrointestinales distintos al dolor (p. ej., náuseas, distensión abdominal, vómitos [no durante el embarazo], diarrea o intolerancia a diferentes alimentos).

3. Un síntoma sexual: antecedente de al menos un síntoma sexual o reproductor al margen del dolor.
4. Un síntoma seudoneurológico: antecedente de al menos un síntoma o déficit que sugiera un trastorno neurológico no limitado a dolor.

C. Cualquiera de las dos características siguientes:
1. Tras un estudio y exploración adecuados, ninguno de los síntomas puede explicarse por la presencia de una enfermedad médica.
2. Si hay una enfermedad médica, los síntomas físicos o el deterioro social o laboral son excesivos en comparación con lo que cabría esperar.

D. Los síntomas no se producen intencionadamente y no son simulados (a diferencia de lo que ocurre en el trastorno facticio y en la simulación).

Aunque el trastorno por somatización se encuentra dentro del capítulo de los trastornos somatomorfos y no del de los trastornos ansiosos depresivos, su tratamiento es con antidepresivos y ansiolíticos.

Desde hace algunos años muchos psiquiatras han propuesto que este diagnóstico debe incluirse en el eje III del DSM y excluirse del eje I; el eje diagnóstico I abarca todas las enfermedades psiquiátricas excepto los trastornos de personalidad y retraso mental, mientras que el eje III abarca todas las comorbilidades médicas.

Se han hecho numerosos estudios a nivel mundial para dilucidar si las quejas somáticas predicen psicopatología o son expresiones psicopatológicas; prácticamente en todos se ha concluido que el dolor inespecífico y las quejas son expresiones clínicas de trastornos de la ansiedad y depresivo, y que deben ser tratados como tales. El dolor crónico es un problema de salud frecuente y un motivo para la búsqueda continua de servicios médicos; también representa una dificultad respecto a la discapacidad.

Los síntomas de dolor se presentan en casi la mitad de los pacientes de consulta externa. Entre los sujetos con dolor crónico de espalda, aquellos con conducta de dolor excesiva son los que se encuentran más discapacitados y en su mayoría tienden a ser mujeres. Se ha estimado una prevalencia del trastorno de dolor somatomorfo persistente de 0.6 a 17.3%, con una relación 2:1 entre mujeres y hombres.

TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DE ANSIEDAD Y DEPRESIVOS ASOCIADOS A ENFERMEDAD FÍSICA

El principal objetivo de tratar las diferentes formas de depresión es alcanzar la remisión de los síntomas. El fenómeno de respuesta con los antidepresivos se observa a partir de la segunda semana y se define la remisión como la disminución de los síntomas en los siguientes dos meses.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Es frecuente que los pacientes empiecen a mostrar mejoría después de la segunda semana y esto hace que abandonen el tratamiento antidepresivo; la consecuencia de no completar los 12 meses de mantenimiento con antidepresivos puede ser una recaída, esto es, la misma sintomatología depresiva, o recurrencia, lo que significa un nuevo episodio depresivo. Cada episodio depresivo tiene como característica ser más difícil de tratar, por lo que es imperativo mantener el tratamiento entre 7 y 12 meses. Las dosis de inicio y de mantenimiento de los antidepresivos son las mismas. Una vez finalizado el tratamiento farmacológico se recomienda, dependiendo del antidepresivo, suspenderlo paulatinamente y de manera gradual. Por ejemplo, tomar la fluoxetina en días alternos, esto es para evitar síntomas de discontinuación (temblor, náuseas, diarrea, cefalea, mareo, inquietud). Las sugerencias básicas para la atención integral de estos pacientes son:

1. El tratamiento de los trastornos ansiosodepresivos asociados a comorbilidad médica o al uso de sustancias está encaminado a tratar las enfermedades psiquiátricas *per se,* así como las situaciones concomitantes.
2. La utilización de antidepresivos y ansiolíticos no difiere de su uso en poblaciones psiquiátricas tanto en dosis como en tiempo de tratamiento. Es un grave error utilizar dosis subóptimas por temor a intoxicaciones secundarias a alteraciones de la farmacodinamia, ya que se cree que los pacientes médicamente enfermos no van a tolerar las dosis óptimas debido a su insuficiencia física. Jamás hay que dar dosis subóptimas.
3. En muchas ocasiones el conocimiento de los efectos colaterales de los antidepresivos puede ser la principal indicación para su prescripción; por ejemplo, en pacientes con depresión y enfermedad de Crohn el uso de tricíclicos mejora no sólo los síntomas del ánimo, sino también los gastrointestinales. En pacientes con pérdida de control de esfínter urinario (como puede suceder en la esclerosis múltiple, la incontinencia urinaria de esfuerzo y otras), el uso de tricíclicos y antidepresivos de acción doble (como la duloxetina) ofrece este doble beneficio.
4. Los pacientes con depresión, ansiedad y dolor cualquiera que sea su causa (neuropatía, malestar general por enfermedades cronicodegenerativas, padecimientos terminales, lesiones estructurales, etc.) se benefician con el uso de cualquier familia de antidepresivos; sin embargo, los antidepresivos de acción doble (p. ej., venlafaxina, milnacipran y duloxetina) ofrecen un beneficio adicional en los síntomas de dolor.
5. Hay estudios de pacientes con dolor neuropático en ausencia de depresión en quienes este tipo de medicamentos demuestran una alta eficacia. También en estos pacientes, medicamentos como la gabapentina (y otros antiepilépticos como la carbamazepina) disminuyen los síntomas de ansiedad y de dolor.

Cuadro 5–4. Interacciones clínicas significativas entre antidepresivos tricíclicos y heterocíclicos, y los medicamentos usados para tratar enfermedades físicas

Medicamento	Interacción	Comentarios
Agentes simpaticomiméticos, noradrenalina, adrenalina, efedrina, etc.	Potenciación de efectos cardiovasculares	Contraindicado para administración parenteral, precaución con la inhalación
Quinidina	Sinergismo	Precaución
Propranolol	El antidepresivo puede disminuir sus efectos cardiovasculares	Monitoreo electrocardiográfico
Anticoagulantes orales (warfarina, dicumarol).	Los antidepresivos bloquean el metabolismo hepático	Monitoreo de niveles de protrombina, ajustar la dosis de anticoagulantes
Agentes antihipertensivos (guanetidina, metildopa, clonidina, reserpina, verapamilo, propranolol, captopril)	Disminución de la acción hipotensora	Se prefieren los diuréticos o la hidralazina. La mianserina parece no interactuar con clonidina o alfa–metildopa
Hormonas tiroideas	Incrementan la sensibilidad del receptor a las catecolaminas	Monitoreo electrocardiográfico y ajustar la dosis de antidepresivo
Metiltestosterona	Ideación paranoide	Observado sólo en hombres
Sulfonilureas	Reacciones hipoglucémicas	Monitoreo estrecho de los niveles sanguíneos
Antiácidos	Disminuyen la absorción intestinal de antidepresivos	Ajustar la dosis de antidepresivos, administrar los dos medicamentos en tiempos diferentes
Levodopa	Disminuye la absorción intestinal	Ajustar la dosis de levodopa
Nitroglicerina sublingual (trinitrato de glicerilo)	Disminuyen su absorción debido a la sequedad de boca	Precaución de angina
Agentes anticolinérgicos	Efecto aditivo	Precaución: usar mianserina o desimipramina

La mayor parte de las interacciones se refieren a los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (5–hidroxitriptamina; 5–HT).

En el cuadro 5–4 se describe el uso de antidepresivos en condiciones médicas.

PERSPECTIVAS EN LA ATENCIÓN DE LA DEPRESIÓN

En la actualidad, el diagnóstico y el tratamiento de la depresión exigen incorporar una serie de elementos en el otorgamiento de los servicios de salud mental:

1. Es necesario establecer los criterios y las herramientas más útiles en el diagnóstico de la depresión en poblaciones específicas, como niños, adolescen-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

tes y adultos mayores. En la depresión recurrente es indispensable investigar la presencia de síntomas hipomaniacos a fin de identificar los casos de trastorno bipolar, que requieren tratamiento con estabilizadores del ánimo y típicamente muestran una respuesta deficiente a los antidepresivos.

2. Es recomendable generalizar en el sistema de atención de la salud la medición y la mejora de indicadores de calidad relacionados con la atención de los trastornos mentales, incluyendo la depresión. Estos indicadores incluyen la continuidad de los tratamientos en las fases aguda y de mantenimiento, el uso de escalas clinimétricas y de intervenciones psicoterapéuticas basadas en la evidencia. En el Hospital de Especialidades (IMSS) se observó, en el transcurso de 2007, que se había logrado la continuidad del tratamiento antidepresivo en 49 y 34% de los pacientes, a las 12 y 24 semanas de tratamiento, con tasas de respuesta y remisión a las 8 semanas de 50 y 28%, respectivamente. Se aplicaron escalas clinimétricas sólo en 33% de las consultas y se realizaron intervenciones psicoterapéuticas basadas en la evidencia en 28% de las visitas. Se identificaron claras oportunidades de mejora y se establecieron parámetros para la comparación referenciada con otros servicios de tercer nivel *(benchmarks).* Algunos de estos indicadores son requerimientos de registro para los países miembros de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE).[11,12]

3. Se requiere avanzar en el conocimiento de la fisiopatología de tipos específicos de depresión, como la depresión del paciente diabético, la enfermedad de Parkinson, en pacientes con hepatitis C en tratamiento con interferón, etc., con el fin de identificar los tratamientos antidepresivos y el tiempo para su administración idóneos en cada caso.[13–16] En algunos pacientes el uso oportuno de antidepresivos puede ser de naturaleza profiláctica o temprana, dada la naturaleza recurrente y progresiva de los trastornos depresivos.

4. La colaboración entre especialistas de los diferentes niveles de atención debe permitir una mayor cobertura en la atención del síndrome depresivo en las unidades de medicina familiar; el uso de antidepresivos debe formar parte de las habilidades del médico familiar, en particular los de primera línea, como los inhibidores selectivos de la recaptura de la serotonina (ISRS). El tratamiento de la depresión favorece la adherencia al tratamiento en las enfermedades crónicas y mayores niveles de calidad de vida.[17–19]

5. Informes de investigación reciente[20] sugieren que el tratamiento inicial con combinaciones de antidepresivos puede duplicar el número de remisiones. Por ejemplo, la combinación mirtazepina–venlafaxina produce porcentajes de remisión (escala de Hamilton de 7 o menos) de 58 en comparación con 25% obtenidos con la combinación fluoxetina–placebo. Esto puede ser particularmente importante en pacientes con enfermedad médica y depresión que hayan presentado resistencia al tratamiento con monoterapia. El análi-

sis económico de la relación costo–beneficio de estas combinaciones es un relevante tema de investigación y debate.

REFERENCIAS

1. **Wernicke JF, Pritchett YL, D'Souza DN, Waninger A, Tran P *et al.:*** A randomized controlled trial of duloxetine en diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology* 2006;67(88): 1411–1420.
2. **Raskin J, Smith TR, Wong K:** Duloxetine versus routine care in the long–term management of diabetic peripheral neuropathic pain. *J Palliat Med* 2006;9:29–40.
3. **Rosenstock JTM, LaMoreaux L, Sharma U:** Pregabalin for the treatment of painful diabetic neuropathy: a double blind, placebo–controlled trial. *Pain* 2004;110:628–638.
4. **Lesser H, Sharma U, LaMoreaux L, Poole RM:** Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2004;63:2104–2110.
5. **Saarto T, Wiffen PJ:** Antidepresivos para el dolor neuropático (Revisión Cochrane traducida). En: *Biblioteca Cochrane Plus* 2006;4.
6. **Himelhoch S:** Chronic medical illness, depression and use of acute medical services among Medicare beneficiaries. *Medcare* 2004;42:512–521.
7. **Dwight MM:** Depression, fatigue and functional disability in patients with chronic hepatitis C. *J Psychosom Research*. 2000;49:311–317.
8. **Corlay I:** Consenso Nacional de Depresión y Ansiedad, 2005.
9. **Blumenfield E, Strain J:** *Psychosomatic medicine.* EUA, Lippincott Williams and Wilkins, 2006.
10. Nota de los autores.
11. **Sánchez GS, Juárez CT, García GJJ, Espinel BC, Gallo JJ *et al.:*** Usefulness of two instruments in assessing depression among elderly Mexicans in population studies and for primary care. *Salud Pública Mex* 2008;50:447–456.
12. **Vázquez EF, Rosel PJC, Kitazawa OA, Caballero CM, Salinas G *et al.:*** Evaluación del tratamiento antidepresivo en pacientes con comorbilidad. *Rev Med IMSS* 2008;46:495–502.
13. **Vázquez F:** Problemas de calidad de la atención psiquiátrica. *Lazos,* Boletín de la Asociación Psiquiátrica Mexicana, A. C. Mayo de 2005.
14. **Anderson RM, Goddard C, García R, Guzmán R, Vázquez F:** Using focus groups to identify diabetes care and education issues for Latinos with diabetes. *Diabetes Educator* 1998;24:618–625.
15. **Ruiz FLG, Vázquez F, Corlay I:** Tratamiento de la depresión en el paciente diabético. *Perspectivas en Diabetes* 1996;1(2):5–6.
16. **Manjarrez G, Vázquez F, Delgado M, Herrera R, Hernández J:** A functional disturbance in the auditory cortex related to a low serotoninergic neurotransmission in women with type 2 diabetes. *Neuroendocrinology* 2007;86:289–294.
17. **Manjarrez G, Cisneros I, Herrera R, Vázquez F, Robles A *et al.:*** Prenatal impairment of brain serotoninergic transmission in infants. *J Pediatr* 2005;147:592–596.
18. **Muñoz HO, García PC, Vázquez EF:** Perspectivas en medicina familiar. *Arch Med Fam* 2006;8:145–151.
19. **Vázquez F:** Developing quality indicators for primary care in Mexico. *Frontline NPCRDC* 2003;11:5.
20. **Ruiz LG, Vázquez F, Corlay I, Báez A:** Inhibidores selectivos de la recaptura de la serotonina. *Rev Méd IMSS* 1998;32:267–270.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

21. **Blier P, Ward HE, Tremblay P, Laberge L, Hébert C *et al.*:** Combination of antidepressant medications from treatment initiation for major depressive disorder: a double–blind randomized study. *Am J Psychiatry* 2010;167:281–288.

6

Actualidades en el diagnóstico y el tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmunitaria

Guillermo R. Gutiérrez Espíndola, Luis A. Meillón García

INTRODUCCIÓN

La púrpura trombocitopénica inmunitaria, también conocida como púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), es una enfermedad inmunitaria adquirida que afecta a niños y a adultos, caracterizada por una disminución transitoria o persistente de plaquetas, y dependiendo del grado de trombocitopenia aumenta el riesgo de hemorragias. Actualmente se prefiere nombrar la enfermedad como trombocitopenia inmunitaria (TI), evitando los términos "idiopática" y "púrpura", ya que se sabe que la causa es inmunitaria; por otro lado, no todos los pacientes tienen necesariamente hemorragias.[1] El umbral de plaquetas que hoy en día se prefiere para hacer el diagnóstico es < 100 $x10^9$/L y no 150 $x10^9$/L como antes, ya que muchas personas se mantienen sanas con plaquetas entre 100 $x10^9$/L y 150 $x10^9$/L, con baja probabilidad de presentar mayor trombocitopenia de acuerdo a estudios prospectivos. En niños, la enfermedad afecta por igual a varones y mujeres, pero en los adultos es más frecuente en el género femenino. Recientemente la enfermedad también se ha subdividido según el tiempo de evolución en:

a. A pacientes con diagnóstico nuevo.
b. Con enfermedad persistente (3 a 12 meses).
c. Crónica (mayor de 12 meses).[1] La evolución de la PTI suele ser diferente en los niños (en este capítulo se tratará principalmente la PTI en el adulto).

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 6–1. Clasificación de la púrpura trombocitopénica idiopática de acuerdo con su origen

Primaria
Trombocitopenia inmunitaria primaria (80%)
Secundaria
Lupus eritematoso sistémico
Síndrome antifosfolípido
Inmunodeficiencia común variable
Leucemia linfocítica crónica
SIDA
Hepatitis C
Helicobacter pylori
Estado posvacunación
Diversas infecciones sistémicas
Postransfusional
Medicamentos
Mielodisplasia
Síndrome de Evans
Postrasplante de células hematopoyéticas y órganos sólidos

En la PTI se considera una forma primaria, en la cual hay ausencia de otros trastornos que pudieran estar asociados con trombocitopenia (por lo que es un diagnóstico de exclusión), y una forma secundaria, que incluye enfermedades con trombocitopenia de origen inmunitario asociada.[2] En el cuadro 6–1 se mencionan algunas de estas enfermedades.

La distinción entre PTI primaria y secundaria es clínicamente relevante porque la evolución natural y los tratamientos son diferentes.

La destrucción periférica de las plaquetas está mediada por anticuerpos contra antígenos plaquetarios que producen opsonización y aceleran el aclaramiento de plaquetas, pero también pueden alterar la función plaquetaria e interferir con su producción. Curiosamente, estos anticuerpos pueden ser detectados sólo en 60% de los pacientes.[3] Además de los linfocitos B, también los linfocitos T están implicados en la producción de anticuerpos y trombocitopenia.[2,3]

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la enfermedad puede hacerse cuando la historia clínica, la exploración física, la citometría y la revisión del frotis de sangre periférica no sugieran otra causa para la trombocitopenia. No hay una prueba estándar para establecer el diagnóstico. Las principales pruebas de utilidad para el diagnóstico de la PTI se muestran en el cuadro 6–2.

Cuadro 6–2. Recomendaciones para el diagnóstico de púrpura trombocitopénica idiopática

Evaluación básica	Pruebas de potencial utilidad en el tratamiento de un paciente con PTI	Pruebas de beneficio no probado o incierto
Historia clínica del paciente	Anticuerpos antiglucoproteína	Trombopoyetina
Antecedente familiar	Anticuerpos antifosfolípidos (anticardiolipinas y anticoagulante lúpico)	Plaquetas reticuladas
Exploración física		Anticuerpos antiplaquetarios (IgG–AP)
Biometría hemática		
Reticulocitos	Pruebas de función tiroidea y anticuerpos antitiroideos	Supervivencia plaquetaria
Frotis de sangre		Tiempo de sangrado
Nivel de inmunoglobulinas	Prueba de embarazo en mujeres en edad fértil	Complemento sérico
Médula ósea en pacientes específicos	Anticuerpos antinucleares	
Grupo sanguíneo y Rh	PCR viral para parvovirus y CMV	
Prueba de Coombs directa		
Helicobacter pylori		
VIH		
Serología de hepatitis C		

En adultos, típicamente el inicio de la enfermedad es insidioso sin infecciones virales previas y con evolución a menudo crónica; en niños, habitualmente es antecedida por una infección viral (60%), tiene un curso agudo y dos tercios de los pacientes se recuperan de manera espontánea en los seis meses posteriores al diagnóstico. En la historia clínica del paciente deben investigarse las enfermedades capaces de producir trombocitopenia, como las mencionadas en el cuadro 6–1. Los pacientes pueden estar desde asintomáticos, pasando por tener síntomas mínimos, hasta presentar hemorragias graves en piel, mucosas, tubo digestivo, vías urinarias e incluso en el sistema nervioso central (SNC). La gravedad de las hemorragias se correlaciona con el grado de trombocitopenia, pero no con el riesgo. La presencia de otros signos, además de la hemorragia, orienta a diferentes diagnósticos; por ejemplo:

a. La esplenomegalia y las adenomegalias a procesos linfoproliferativos.
b. Fiebre y baja de peso por SIDA u otro tipo de infección.
c. Artralgias y eventos trombóticos a lupus eritematoso, etc.

La trombocitopenia puede favorecer la hemorragia y en algunos pacientes ocasionar anemia con una cuenta de reticulocitos baja, excepto en la anemia hemolítica inmunitaria, donde se encontraría una cifra de reticulocitos alta y acompañada de una prueba de Coombs directa positiva (síndrome de Evans).

El frotis de sangre periférica es un estudio muy importante y en él se observan plaquetas disminuidas (trombocitopenia) o agregadas (seudotrombocitopenia) y

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

otras anormalidades, como eritrocitos fragmentados, que sugieren una condición muy grave conocida como púrpura trombocitopénica trombótica (PTT); o bien las anormalidades en los leucocitos sugieren mielodisplasia u otros trastornos mieloproliferativos.[4,5] El estudio de la médula ósea ya no se considera indispensable, pero se recomienda en pacientes mayores de 60 años de edad antes de realizar la esplenectomía o en casos de comportamiento atípico.[4–7] De acuerdo con la sospecha diagnóstica también se pueden realizar estudios de citometría de flujo o citogenéticos y biopsia de hueso. Asimismo, es importante descartar infecciones virales como VIH y virus de hepatitis C; el control de estas infecciones puede restablecer las cifras de plaquetas.[7,8] En cuanto a la detección del *Helicobacter pylori,* se recomienda realizar la prueba de urea en aliento o de antígenos en heces, principalmente en zonas con alta prevalencia de *H. pylori*. La erradicación de agente ha producido la recuperación de plaquetas hasta en la mitad de los pacientes, pero esto varía ampliamente en diferentes zonas geográficas.[8–10] La cuantificación de inmunoglobulinas es importante porque los niveles bajos pueden revelar inmunodeficiencia común variable.

Entre las pruebas con potencial utilidad, los anticuerpos antiplaquetas (IgG–AP) no son específicos[11] y pueden incrementarse en trombocitopenia inmunitaria o no inmunitaria; los anticuerpos antifosfolípido incluyendo anticardiolipinas y anticoagulante lúpico pueden observarse en 40% de los pacientes con PTI, y no parecen afectar la respuesta al tratamiento para la PTI. Acerca de las pruebas de función tiroidea, éstas pueden identificar a pacientes en riesgo de presentar alguna enfermedad tiroidea; además, se ha descrito que tanto el hipertiroidismo como el hipotiroidismo podrían disminuir las plaquetas por supervivencia plaquetaria reducida o producción disminuida, respectivamente.[11,12] Acerca de otras pruebas de escrutinio viral, se ha relacionado la trombocitopenia transitoria con infecciones por parvovirus y citomegalovirus, así como con la aplicación de algunas vacunas con virus vivos. Otras pruebas, como la detección de trombopoyetina o los anticuerpos contra plaquetas, no han sido probadas para establecer el diagnóstico de PTI (cuadro 6–2).

TRATAMIENTO DE LA PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA IDIOPÁTICA EN ADULTOS

Como regla general el tratamiento de la PTI debe adaptarse a cada paciente; las opciones más usadas se presentan en el cuadro 6–3. Los porcentajes de respuesta varían en cada estudio; algunos tratamientos son muy costosos y, por lo tanto, no se obtienen fácilmente. En las decisiones terapéuticas se toman en cuenta la duración y la intensidad de la hemorragia, la comorbilidad que predispone a la hemo-

Cuadro 6–3. Tratamientos en púrpura trombocitopénica idiopática

Primera línea	Segunda línea	Otras recomendaciones	Tratamiento de urgencia
Dexametasona	Azatioprina	Eltrombopag	Medidas generales
Metilprednisolona	Ciclosporina	Romiplastim	IgG–IV
Prednisona	Ciclofosfamida	Campath–1H	Transfusión de plaquetas
Anti–D	Danazol	Quimioterapia	Alcaloides de la vinca
IgG– IV	Dapsona	Trasplante de CPH	Esplenectomía
	Micofenolato		Antifibrinolíticos
	Rituximab		
	Esplenectomía		
	Eltrombopag		
	Romiplostim		
	Vincristina		
	Vinblastina		

rragia, la actividad y el estilo de vida, así como las complicaciones terapéuticas, entre otras cosas. La hemorragia y las infecciones contribuyen a la mortalidad aunque ésta sea baja; los pacientes mayores de 60 años de edad o quienes presentaron hemorragias previas tienen mayor riesgo de sangrar.

Los corticosteroides son el tratamiento inicial estándar y pueden reducir el riesgo de hemorragia independientemente del número de plaquetas, ya que tienen un efecto directo a nivel vascular; la dosis de prednisona es de 0.5 a 2 mg/kg y se recomienda hasta alcanzar de 30 a 50 $x10^9$/L plaquetas para después ajustar la dosis.

La dexametasona 40 mg/día durante 4 días ofrece respuestas de 50 a 86% en pacientes recientemente diagnosticados.[12,13] En pacientes con PTI crónica y refractaria la dexametasona ha mostrado respuestas variables; en el servicio donde laboran los autores se ha observado 47% de respuesta favorable en un grupo de pacientes con PTI crónica y refractaria.[13,14] La dexametasona es bien tolerada y su respuesta suele ser más prolongada en comparación con la metilprednisolona, de la cual se da 1 g/día durante tres días, con respuesta de 80%. Aunque los corticosteroides son efectivos, los pacientes están en riesgo de efectos adversos que varían con la dosis y la duración. La inmunoglobulina G intravenosa (IgG–IV) es otro tratamiento de primera línea y su dosis es de 400 mg/kg/día durante cinco días o de 1 g/kg durante 2 días; la respuesta puede observarse de manera rápida pero suele ser breve. Asimismo, se puede usar simultáneamente con corticosteroides y sus efectos secundarios son cefalea, insuficiencia renal o trombosis; en la actualidad no hay evidencia de transmisión de infecciones. La globulina anti–D es una alternativa a la IgG–IV, pero se usa en pacientes no esplenectomizados con grupo Rh(D) positivo; potencialmente su respuesta es mayor y puede evitar la esplenectomía;[14,15] su dosis es de 75 μg/kg y sus efectos principales son

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

hemólisis intravascular, coagulación intravascular diseminada (CID) e insuficiencia renal.

Pueden requerirse los tratamientos de urgencia en pacientes con trombocitopenia grave que presenten hemorragia activa en el SNC, el tubo digestivo, las vías urinarias, o que vayan a ser sometidos a procedimientos quirúrgicos. Estos tratamientos se pueden dar combinados, por ejemplo IgG–IV con transfusión de plaquetas, corticosteroides y esplenectomía de urgencia. Otro medicamento, la vincristina combinada con otros fármacos, ha resultado útil en algunos pacientes. Los antifibrinolíticos se recomiendan en pacientes con procedimientos dentales o quirúrgicos. Las medidas generales incluyen reposo, control de la presión arterial y la menorragia, así como el retiro de anticoagulantes y fármacos que alteran la función plaquetaria. En el cuadro 6–4 se mencionan algunas recomendaciones sobre las cuentas plaquetarias mínimas en procedimientos invasivos.[5,6]

El principal objetivo con los tratamientos de segunda línea es alcanzar de forma sostenida un nivel de plaquetas hemostático. La azatioprina en dosis de 150 mg/día produce 45% de respuesta, principalmente en pacientes esplenectomizados; el uso prolongado es con dosis bajas y puede ocasionar neutropenia y rara vez leucemia. La ciclosporina en dosis de 2.5 a 3 mg/kg/día se puede administrar como agente simple; sus respuestas alcanzan 40 a 80% con remisiones durables después del retiro y entre sus efectos secundarios están insuficiencia renal, hipertensión arterial y neuropatía. La ciclofosfamida en dosis de 1 a 2 mg/kg/día durante 16 semanas, o de 0.3 a 1 g/m^2 cada dos a cuatro semanas, se ha utilizado en pacientes refractarios a esteroides con o sin esplenectomía, y su respuesta varía de 24 a 85%, aunque hay informes de leucemia y esterilidad después del tratamiento. El danazol administrado en dosis de 10 a 15 mg/kg/día por vía oral produce respuestas de 60 a 67%; es muy útil en pacientes esplenectomizados y mujeres añosas. La dapsona en dosis de 75 a 100 mg/kg/día puede retrasar la esplenectomía; hay baja respuesta en pacientes esplenectomizados y no se recomienda si se sospecha de anemia hemolítica por deficiencia de glucosa–6–fosfato–deshidrogenasa o metahemoglobinemia. El micofenolato de mofetilo a razón de 250 a 1 000 mg/día produjo respuestas en 39 a 78% de algunos pacientes con PTI refractaria, aunque no de forma sostenida, y puede causar cefalea, dolor de

Cuadro 6–4. Recomendaciones para cifras seguras de plaquetas en adultos

Odontología: ≥ 10 000
Extracciones dentales: ≥ 30 000
Bloqueo dental regional: ≥ 30 000
Cirugía menor: > 50 000
Cirugía mayor: > 80 000

espalda o distensión abdominal. El rituximab es un tratamiento que se utiliza en linfoma de linfocitos B y, en fecha más reciente, en PTI;[15,16] su dosis exacta en PTI se desconoce, aunque se han utilizado desde 375 mg/m^2 hasta 100 mg/día de forma semanal durante cuatro semanas; cerca de 60% de los pacientes responden y 40% lo hacen de forma completa. Hace poco también se ha combinado con dosis altas de dexametasona como tratamiento inicial, con buena respuesta. Su inconveniente es el costo y los efectos secundarios incluyen alergias, infecciones por inmunosupresión y, en algunos casos, se ha informado de leucoencefalopatía; puede ocasionar reactivación del virus de la hepatitis B, por lo que se recomienda realizar un estudio serológico de la hepatitis antes de la administración. Los agonistas de receptores de trombopoyetina (TPO), romiplastim y eltrombopag, estimulan la producción de plaquetas y han sido aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de PTI; las dosis son de 1 a 10 μg/vía subcutánea semanalmente y de 25 a 75 mg/día vía oral, respectivamente. Las respuestas con ambos fármacos (> 50 x10^9/L plaquetas) se han observado en 60 a 88% de pacientes comparados con placebo.[17] Se puede lograr la disminución o el retiro de otros tratamientos inmunosupresores concomitantes cuando se usan estos agonistas de TPO, lo cual resulta importante.[4,16–18] Otro dato de importancia es que, de acuerdo con su farmacodinamia, son considerados como tratamiento de mantenimiento ya que, al suspenderlos, la trombocitopenia es recurrente.[18] Entre sus efectos secundarios están el incremento potencial en la fibrosis reticulínica en la médula ósea y anormalidades en las pruebas de funcionamiento hepático.

Otro tratamiento de segunda línea es la esplenectomía, con respuesta de 80% y de forma sostenida de 66% sin tratamiento durante los siguientes cinco años; 14% de los pacientes no responden y 20% recaen en las semanas o meses siguientes.[19] Entre sus complicaciones están hemorragia, infecciones y trombosis, que pueden ser más frecuentes en pacientes mayores de 65 años de edad. Con laparotomía las complicaciones alcanzan 12.9% y la mortalidad 1%, con laparoscopia 9.6% y 0.2%, respectivamente. En pacientes que recaen después de haber presentado respuesta al procedimiento es razonable buscar bazos accesorios. Se recomienda la vacunación, de preferencia cuatro semanas antes o dos semanas después, contra *Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenzae.* La vacunación no es efectiva en pacientes que hayan recibido rituximab en los seis meses previos o hasta que recuperen sus células B; también es adecuado educar a los pacientes esplenectomizados para que reciban atención inmediata ante procesos infecciosos.[5,6,19]

Alrededor de 20% de los pacientes no responden a los tratamientos de primera o segunda línea ni a la esplenectomía; en estos casos se le denomina PTI crónica refractaria. En algunos la calidad de vida puede ser mala debido a episodios de hemorragia, infecciones e incluso riesgo de muerte; para estos pacientes son limi-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

tadas las opciones terapéuticas y debe discutirse con ellos los riesgos y beneficios de otros tratamientos. En los casos donde existe actividad hemorrágica clínica y recidivante se han utilizado tratamientos más intensos, como quimioterapia combinada con ciclofosfamida, vincristina y prednisona, a lo que se ha adicionado etopósido o azatioprina. El número de pacientes aún es bajo, pero la respuesta total ha sido de 68% y completa de 42%. Otra alternativa es el Campath–1H, pero puede causar inmunosupresión grave y prolongada e incluso requerir profilaxis para infecciones. Algunos pacientes se han sometido al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, pero la toxicidad puede ser letal por infecciones y hemorragias; hasta el momento se han registrado pocas respuestas. En pacientes que no tienen hemorragia el tratamiento es menos agresivo y a menudo se usan combinaciones de fármacos orales como prednisona, danazol o azatioprina. En estos pacientes se han estudiado los agonistas del receptor de TPO y hay cerca de 79% de respuesta; el inconveniente es su costo y el retorno de la trombocitopenia al suspenderse el tratamiento, como ya se mencionó. Sin embargo, en pacientes con PTI crónica refractaria, estos agonistas son los únicos que han demostrado ser efectivos en estudios controlados.[20] Otros tratamientos que actualmente no se justifican debido a falta de evidencia en su eficacia son: colchicina, interferón alfa, plasmaféresis, vitamina C, columnas de inmunoabsorción y el factor VIIa.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA IDIOPÁTICA DURANTE EL EMBARAZO

Por lo general, la cifra de plaquetas disminuye durante el embarazo (trombocitopenia gestacional) debido a la combinación de hemodilución y una activación plaquetaria incrementada con mayor aclaramiento; hacia el final del tercer trimestre la cifra de plaquetas puede disminuir 10%. La frecuencia estimada de la PTI se calcula de 1 en 1 000 a 1 en 10 000 mujeres embarazadas. El diagnóstico de PTI durante el embarazo debe incluir las pruebas mencionadas en el cuadro 6–2 y deben excluirse otras causas de trombocitopenia del embarazo, como trombocitopenia gestacional, preeclampsia, síndrome HELLP (hemólisis, aumento de enzima hepáticas y cifra de plaquetas baja), CID, hígado graso del embarazo, deficiencia de folatos, hemorragia obstétrica masiva y síndrome antifosfolípido. En el cuadro 6–5 se muestra el diagnóstico diferencial de la trombocitopenia asociada al embarazo.[21]

En pacientes con PTI y embarazo las plaquetas deben mantenerse entre 20 000 y 30 000 o más; por lo general no requieren tratamiento a menos que tengan síntomas, requieran algún procedimiento invasivo o la cifra de plaquetas sea menor.

Cuadro 6–5. Diagnóstico diferencial de trombocitopenia asociada al embarazo

	1	2	3	4	5	6	Presentación máxima En lugar de pico, tiempo de ataque
PTI	_	+/+++	_	_	_	_	1º y 2º trimestres
Gestacional incidental	_	+	_	_	_	_	2º y 3er trimestres
Preeclampsia	+	+	+/–	+++	+	+	3er trimestre
HELLP	++	+++	+	+/–	+	+/–	3er trimestre
SUH < se refiere a síndrome urémico hemolítico	++	++	+/–	+/–	+++	+/–	Posparto
PTT	+++	+++	+/–	+/–	+/+/–	+++	2º trimestre
LES	+	+	+/–	+/–	+/++	+	Cualquier tiempo
Hígado graso	+	+/+/–	+++	+/–	+/–	+	3er trimestre

Símbolos: 1: anemia hemolítica microangiopática; 2: trombocitopenia; 3: coagulopatía; 4: hipertensión; 5: enfermedad renal; 6: enfermedad del SNC; +/–: variable presente; +: leve; ++: moderada; +++: grave; PTI: púrpura trombocitopénica inmunitaria; HELLP: hemólisis, aumento de enzimas hepáticas y cifra de plaquetas baja; PTT: púrpura trombocitopénica trombótica; LES: lupus eritematoso sistémico. Tomado de: Stavrou E, McCrae K: Immune thrombocytopenia in pregnancy. *Hematol Oncol Clin N Am* 2009;23:1299–1316.

Para la anestesia epidural se recomienda tener > 75 000 plaquetas y con > 50 000 se puede considerar parto por vía vaginal o cesárea. Los corticosteroides y la IgG–IV son la primera línea de tratamiento para la PTI materna; la prednisona en dosis de 10 a 20 mg/día es el tratamiento inicial y después se ajusta la dosis mínima necesaria para mantener cifras seguras de plaquetas. Aunque las dosis bajas de prednisona son seguras, hay riesgo de hipertensión arterial, osteoporosis, hiperglucemia, aumento de peso y psicosis; después del parto debe vigilarse la cuenta de plaquetas y reducirse lentamente los corticosteroides para evitar una caída rápida en la cifra de plaquetas. La IgG–IV se debe considerar cuando los corticosteroides no sean efectivos, haya importantes efectos tóxicos o se requiera un incremento rápido de plaquetas. La respuesta con IgG–IV es similar a la de las pacientes no embarazadas y las administraciones se pueden repetir como sea necesario para prevenir hemorragias y conseguir un trabajo de parto seguro. La globulina anti–Rh(D) se recomienda en pacientes Rh positivas y sin esplenectomía; su administración es efectiva y segura en la madre y en el feto durante el segundo y el tercer trimestres del embarazo; sin embargo, después del parto deberá vigilarse la presencia de anemia, Coombs directa positiva e ictericia neonatal.

En pacientes resistentes al tratamiento de primera línea con corticosteroides o IgG–IV se ha utilizado metilprednisolona 1 g/día combinada con IgG–IV o azatioprina; esta última es segura durante el embarazo. También puede considerarse la ciclosporina, ya que no se ha asociado con toxicidad durante el embarazo. Si la esplenectomía fuera necesaria, se recomienda en el segundo trimestre y por

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

medio de laparoscopia, pero la técnica puede ser difícil después de la semana 20 de gestación. También se recomienda la aplicación de las vacunas ya mencionadas.

De acuerdo con las revisiones de este padecimiento, se menciona que la mortalidad en neonatos de madres con PTI es menor de 1%[22] y no hay evidencia de que para el feto sea más segura la cesárea que el parto por vía vaginal. Por otra parte, la mayor parte de los eventos hemorrágicos en el neonato ocurren entre 24 y 48 h después del nacimiento en el nadir de la cifra de plaquetas. Por lo anterior, y debido a que es difícil predecir la gravedad de la trombocitopenia en los neonatos y considerando el muy bajo riesgo de hemorragias graves, el modo del parto en pacientes con PTI debe ser determinado por la indicación obstétrica.[23] La decisión de administrar anestesia regional se hace idealmente antes del parto y la tendencia en años recientes es que se realice con 75 a 100 $x10^9$/L plaquetas; sin embargo, cada caso debe ser considerado individualmente de acuerdo con el riesgo y el beneficio.[6] Son pocos los casos de hematoma epidural con el bloqueo regional en pacientes obstétricas, por lo que no se puede dar una incidencia de esta complicación. Es importante vigilar la cifra de plaquetas y supervisar de manera más estrecha a pacientes con descenso rápido de plaquetas en comparación con aquellas con cifras estables.

A pesar de la trombocitopenia, la PTI durante el embarazo puede estar asociada con un estado protrombótico debido al síndrome de anticuerpos anticardiolipina u otros factores comunes en el embarazo; en tales casos debe considerarse la profilaxis para trombosis venosa.

REFERENCIAS

1. **Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T *et al.:*** Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009;113:2386–2393.
2. **Cines D, Bussel J, Liebman H *et al.:*** The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood* 2009;113:6511–6521.
3. **Stasi R, Evangelista ML, Stipa E *et al.:*** Idiopathic thrombocytopenic purpura: current concepts in pathophysiology and management. *Thromb Haemost* 2008;99:4–13.
4. **George JN, Woolf SH, Raskob GE *et al.:*** Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996;88(1):3–40.
5. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol* 2003;120(4):574–596.
6. **Mak YK, Yu PH, Chan CH, Chu YC:** The management of isolated thrombocytopenia in Chinese adults: does bone marrow examination have a role at presentation? *Clin Lab Haematol* 2000;22(6):355–358.
7. **Liebman HA, Stasi R:** Secondary immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Hematol* 2007;14(5):557–573.

8. **Stasi R, Sarpatwari A, Segal JB:** Effects of eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura. A systematic review. *Blood* 2009;113 (6):1231–1240.
9. **Gutiérrez EG:** ¿Cuál es la evidencia científica para el tratamiento de erradicación de *Helicobacter pylori* en la púrpura trombocitopénica idiopática crónica? *Rev Hematol* 2010;11 (Supl 1):93–95.
10. **McMillan R, Wang L, Tani P:** Prospective evaluation of the immunobead assay for the diagnosis of adult chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP). *J Thromb Haemost* 2003;1(3):485–491.
11. **Liebman H:** Other immune thrombocytopenias. *Semin Hematol* 2007;44(4 Suppl 5):S24–S34.
12. **Mazzucconi MG, Fazi P, Bernasconi S *et al.:*** Therapy with high–dose dexamethasone (HD–DXM) in previously untreated patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura: a GIMEMA experience. *Blood* 2007;109(4):1401–1407.
13. **Gutiérrez EG, Morales M, Guerrero S *et al.:*** High doses of dexamethasone in adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Arch Med Res* 2003;34:31–34.
14. **Cooper N, Woloski BM, Fodero EM *et al.:*** Does treatment with intermittent infusions of intravenous anti–D allow a proportion of adults with recently diagnosed immune thrombocytopenic purpura to avoid splenectomy? *Blood* 2002;99(6):1922–1927.
15. **Arnold DM, Dentali F, Crowther MA *et al.:*** Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 2007;146(1): 25–33.
16. **Provan D, Stasi R, Newland A *et al.:*** International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115:168–186.
17. **Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM *et al.:*** Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double–blind randomized controlled trial. *Lancet* 2008;371(9610):95–403.
18. **George JN:** Definition, diagnosis and treatment of immune thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2009;94(6):759–762.
19. **Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, George JN:** Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long–term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood* 2004;104(9):2623–2634.
20. **Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V *et al.:*** Safety and efficacy of long–term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood* 2009;113(10):2161–2171.
21. **Stavrou E, McCrae K:** Immune thrombocytopenia in pregnancy. *Hematol Oncol Clin N Am* 2009;23:1299–1316.
22. **Samuels P, Bussel JB, Braitman LE *et al.:*** Estimation of the risk of thrombocytopenia in the offspring of pregnant women with presumed immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1990;323(4):229–235.
23. **Letsky EA, Greaves M:** Guidelines on the investigation and management of thrombocytopenia in pregnancy and neonatal alloimmune thrombocytopenia. Maternal and Neonatal Haemostasis Working Party of the Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Society for Haematology. *Br J Haematol* 1996;95(1):21–26.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

7

Trasplante de sangre de cordón umbilical: una realidad en adultos

Elizabeth Sánchez Valle, María Margarita Contreras Serratos, Carlos Hernández Pérez, Marco Antonio Martínez Solar, Salvador Silva López, Luis A. Meillón García

INTRODUCCIÓN

Las células madre y los progenitores de la sangre de cordón umbilical (SCU) de donadores emparentados han sido trasplantados desde hace más de 22 años. En 1988 Gluckman, Broxmeyer y col.[1] realizaron el primer trasplante de esta variedad; ellos probaron que los injertos de SCU de donadores emparentados HLA idénticos permitían un injerto definitivo. Los trasplantes de SCU a partir de donadores no relacionados (o no emparentados) proporcionados por bancos públicos de SCU se iniciaron a partir de 1993.[2] El primer banco público de SCU fue el Banco de Sangre de Nueva York; desde entonces este tipo de instituciones se ha extendido a través del mundo. Se entiende por banco de SCU aquel que tiene una procuración sistemática, prueba, almacena y organiza las unidades de SCU donada y sus datos, con el propósito de proveer tejido para trasplantes hematopoyéticos y contar con información para el análisis de los productos destinados a los trasplantes. El avance tecnológico en el procesamiento de la SCU y su congelación ha hecho posible que los bancos públicos de SCU acumulen grandes inventarios de unidades y puedan aportar injertos de SCU con fines de trasplante.[3] En la actualidad el procedimiento se aplica para tratar una gran variedad de enfermedades malignas y no malignas, tanto en niños como en adultos.

En una revisión de expertos de EUA y de Europa[4] hubo consenso en cuanto a las ventajas de las unidades de SCU para trasplante con respecto a los trasplantes alogénicos convencionales; dichas ventajas son:

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

1. Disponibilidad casi inmediata, las unidades están almacenadas y tienen tipificación HLA.
2. No hay riesgo para la madre y el recién nacido.
3. La enfermedad de injerto contra huésped (EICH) parece tener un riesgo reducido.
4. Existe menor exigencia de una compatibilidad HLA perfecta, lo que aumenta la probabilidad de trasplantes en pacientes con haplotipos HLA poco frecuentes.
5. No hay dolor ni morbilidad para el donante.
6. Hay un riesgo bajo de transmisión de enfermedades infecciosas como las provocadas por los virus citomegálico y de Epstein–Barr.

Con respecto a las desventajas, se volvieron evidentes los siguientes aspectos:

1. No es posible una donación subsecuente, ya que las unidades tienen una dosis fija de progenitores hematopoyéticos, lo que no permite la modulación inmunitaria con infusión de linfocitos del donador original.
2. La dosis celular es escasa, lo que limita los trasplantes en adultos.
3. Los tiempos de injerto mieloide y de plaquetas son retardados.
4. Los pacientes que se incluyen suelen ser de alto riesgo con enfermedad avanzada, lo que dificulta la comparación de su efectividad en relación a otras variedades de trasplante.

IDENTIFICACIÓN DE LA DOSIS UMBRAL PARA GARANTIZAR EL INJERTO

Uno de los aspectos más trascendentes en este tipo de trasplante ha sido identificar la dosis celular mínima para garantizar el injerto. En este sentido el grupo de Minnesota, en un estudio de 102 pacientes adultos con enfermedades malignas y no malignas, informó en 2002 que la dosis umbral de células CD34 fue de 1.7 x 10^5/kg y la de células mononucleares (CMN) fue de 1.8 x 10^7/kg. La mortalidad relacionada con el trasplante en estos enfermos se asoció de manera significativa con la dosis de células CD34, porque en el grupo que recibió entre 1.7 y 2.7 x 10^5/kg la mortalidad fue de 20%, y en el grupo que recibió < 1.7 x 10^5/kg fue de 68%. La mediana en días para lograr injerto mieloide, es decir, > 5 x 10^8/L, fue de 23 días (9 a 54) en pacientes que recibieron una dosis de células CD34 > 1.7 x10^5/kg. La mediana para mantener plaquetas > 5 x 10^{11}/L fue de 86 días (29 a 276).

Los factores que influyen en que se dé el injerto de ambos linajes celulares son: edad joven del receptor, dosis altas de células CD34 y ausencia de EICH aguda

grados III–IV. Otro factor importante para el pronóstico en estos pacientes fue el efecto de la disparidad HLA. Así, los pacientes que tenían incompatibilidad en cero a un antígeno tuvieron una proporción acumulada de supervivencia de 0.60 en comparación con los que tuvieron incompatibilidad de dos antígenos, donde la proporción fue de 0.40.[5]

CONSOLIDACIÓN COMO TRATAMIENTO ALTERNATIVO DE TRASPLANTE DE DONADORES NO EMPARENTADOS

En 2004 Rocha y col.[6] informaron los resultados de un estudio, tanto del *European Bone Marrow Transplantation* (EBMT) como del registro *Eurocord–Netcord*, con pacientes que tenían leucemia y que recibieron el trasplante en el periodo entre los años 1998 y 2002; el estudio incluía 98 trasplantes de SCU y 584 trasplantes de médula ósea, ambos tipos de trasplante a partir de donadores no emparentados.

La importancia de este estudio es que no hubo significancia entre ambos grupos en la incidencia de EICH crónica de mortalidad relacionada con el trasplante, en la tasa de recaída y en la supervivencia libre de leucemia, lo que colocó al trasplante de SCU como una alternativa aceptable cuando no se cuente con un donador HLA compatible, ya sea emparentado o no emparentado.

También en 2004, Laughlin y col.[7] informaron los datos de un gran número de pacientes del *International Blood and Marrow Transplant Research* (IBMTR) y del *National Cord Blood Program* (NCBP) del Banco de Sangre de Nueva York.

Se compararon los resultados después del trasplante de SCU de donadores no emparentados que tenían incompatibilidad HLA en uno o dos antígenos (150 pacientes) y de trasplantes de médula ósea (TMO) que eran incompatibles en un antígeno (83 pacientes) o compatibles (367 pacientes). Fue más probable que la EICH aguda ocurriera después de un TMO con incompatibilidad de un antígeno y la EICH crónica después de un trasplante de SCU.

Los pacientes que recibieron TMO con una incompatibilidad y los que recibieron un trasplante de SCU con incompatibilidad en uno o dos antígenos tuvieron tasas similares de mortalidad relacionada con el tratamiento ($p = 0.96$), falla de tratamiento ($p = 0.69$) y mortalidad global ($p = 0.62$). No hubo diferencias entre ambos grupos en la tasa de recurrencia de la leucemia. La conclusión de este informe es que las unidades de SCU con incompatibilidad HLA de uno o dos antígenos son una fuente aceptable de progenitores hematopoyéticos primitivos capaces de dar injertos duraderos para adultos que carecen de un donador adulto HLA compatible.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ESTRATEGIAS PARA VENCER EL OBSTÁCULO DE LA DOSIS

El retraso en el injerto o, lo que es peor, la falla de injerto que se observa en los trasplantes de SCU en adultos son un problema grave, y dos grupos han propuesto dos abordajes distintos para evitarlos.

El primero es el del grupo de Minnesota, que propone utilizar dos cordones parcialmente compatibles con el paciente y entre sí. El primer informe al respecto lo realizaron Barker y col. en 2005, quienes condujeron un estudio fase I–II que incluyó a 23 pacientes con una mediana de edad de 24 años (13 a 53) y enfermedad maligna de riesgo alto. En este estudio la seguridad se midió como injerto de neutrófilos. Todos los enfermos recibieron acondicionamiento mieloablativo y la mediana de CMN fue de 3.5 x 10^7/kg, la mediana de injerto fue de 23 días (15 a 41), la EICH aguda grados II–IV se presentó en 65% de los casos y la EICH aguda grados III–IV fue evidente en 13%. La supervivencia libre de enfermedad a 1 año fue de 57%. Datos interesantes derivados de este estudio fueron que para el día 21 el injerto en 24% de los casos se obtuvo a partir de ambos cordones y en 75% a partir de uno solo; uno de los cordones se comportó como unidad líder para el día 100 y en ello no influyeron la cantidad de CMN, la dosis de CD34 ni la compatibilidad HLA. Al parecer, lo relevante para saber cuál de las dos unidades se convertía en la unidad líder fue la dosis de CD3 en la unidad predominante.[8] Abundando sobre este tema, Gutman y su grupo[9] informaron que la reacción inmunitaria del cordón dominante en el injerto es la causa de la falla de una unidad para injertar. Lo anterior se investigó en 14 pacientes que recibieron un trasplante con dos unidades de SCU. En 10 pacientes el injerto a partir de una sola unidad dominante fue evidente para el día 28 después del trasplante. En 9 de estos 10 pacientes se identificó una subpoblación significativa de células T con fenotipo CD8+CD45RO+/–CCR7– en las células mononucleares de sangre periférica y derivadas del cordón injertado que producían interferón gamma (IFN–γ) en respuesta a la unidad no injertada. Este informe es la primera evidencia en receptores de trasplantes de SCU, a partir de dos unidades, de que existe una reacción inmunitaria de rechazo mediada por células T efectoras CD8+ desarrolladas después del trasplante de precursores *naïve,* y de que esta reacción origina la falla de una unidad para injertar. Estudios futuros podrán identificar estrategias para predecir la unidad dominante y aumentar el injerto contra la leucemia. Otra ventaja adicional de usar dos unidades de SCU para trasplante está asociada a un aumento en el efecto injerto contra leucemia y, por lo tanto, con menor probabilidad de recaída.[10]

La otra propuesta es la de Fernández y col.,[11–13] de la Clínica "Puerta de Hierro" de Madrid. Este método está dirigido a reducir el periodo de neutropenia con

la coinfusión de células CD34 purificadas (selección positiva) de un donador haploidéntico y una unidad de SCU. Los autores analizaron los datos de 55 pacientes adultos con una mediana de edad de 34 años (16 a 60), una mediana de peso de 70 kg (43 a 95), todos con malignidad hematológica de riesgo alto. La mediana de CMN de las unidades de SCU infundidas fue de 2.39 x 10^7/kg y la mediana de CD34 fue de 0.11 x 10^6/kg. Con respecto a la células obtenidas de los donadores haploidénticos, la mediana de células seleccionadas como CD34+ o CD133+ (o ambos) fue de 2.4 x 10^7/kg (1.05 a 3.34) y la mediana de CD3+ fue de 3.2 x 10^3/kg (0.5 a 15.6).

La mediana para alcanzar neutrófilos > 5 x10^9/L fue de 21 días y la mediana para mantener plaquetas > 20 x 10^9/L fue de 32 días. El tiempo para alcanzar quimerismo completo fue de 44 días.

En la etapa temprana hubo predominio del genotipo haploidéntico en granulocitos y monocitos, pero hubo reemplazo progresivo por el genotipo del cordón umbilical hasta quimerismo completo. Así, el injerto temprano y transitorio fue por las células haploidénticas, y el injerto tardío y estable fue por el cordón umbilical.

La incidencia máxima acumulada de EICH grados I–IV fue de 0.62 y de los grados III–IV, de 0.11. De 41 pacientes en riesgo, 12 desarrollaron EICH crónica y en 3 ésta fue extensa. La recaída ocurrió en 7 pacientes (0.17). Las principales causas de mortalidad fueron las infecciones posteriores al injerto; la más frecuente fue la reactivación del virus citomegálico (CMV). La incidencia de infección disminuyó después del cuarto mes. Hubo 22 muertes, 3 debidas a recaída y 19 relacionadas con el tratamiento (6 por toxicidad, 4 por EICH, 8 por infección, 1 por falla de injerto).

La supervivencia global a cinco años fue de 56% y la libre de enfermedad de 47%. En pacientes < 40 años de edad la supervivencia global fue de 63% y la libre de enfermedad de 54%.

Las conclusiones de este tipo de trasplante dual con una unidad de SCU más células haploidénticas son:

1. Periodos cortos de neutropenia postrasplante, debido a un injerto temprano de las células haploidénticas que actúan como un puente en el trasplante.
2. Bajas tasas de complicaciones tóxicas e infecciones relacionadas con granulocitopenia.
3. Altas tasas de injerto de las células de la SCU y quimerismo completo a partir de las unidades de SCU.
4. Incidencia de recaída tal vez por falta de injerto contra leucemia.
5. Baja incidencia de EICH grave.
6. Desarrollo lento de inmunidad protectora contra virus y otros agentes infecciosos.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ANÁLISIS DE ENFERMEDAD ESPECÍFICA

En 2009[14] el *Japan Marrow Donor Program* y la *Japan Cord Blood Bank Network* informaron de una comparación entre enfermedad específica de receptores de unidades de SCU no emparentadas y de receptores de médula ósea de donadores no relacionados, en 484 pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA). El estudio comprendió 173 trasplantes de SCU y 311 de TMO; los pacientes recibieron un régimen de acondicionamiento mieloablativo. En el análisis multivariado entre los casos de LMA hubo menor supervivencia global, y supervivencia libre de leucemia en los receptores de SCU. La tasa de recaída no fue diferente entre los dos grupos; sin embargo, la mortalidad relacionada con el tratamiento tuvo una tendencia más alta entre los receptores de SCU. En el grupo de leucemia linfoblástica aguda (LLA) se incluyó a 114 pacientes con trasplante de SCU y a 222 pacientes con TMO; en ambos grupos no hubo diferencias significativas para recaída y mortalidad relacionada con el tratamiento, y la supervivencia global y la libre de leucemia fueron similares.

COMPLICACIONES DEL TRASPLANTE DE SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL

Toxicidad asociada a la infusión

Konuma y col.[15] evaluaron en forma prospectiva la incidencia y la toxicidad asociada a la infusión en 34 pacientes adultos a los que se les había realizado trasplantes de SCU. Las unidades criopreservadas fueron descongeladas e infundidas inmediatamente a través de un catéter central. Tuvieron toxicidad no cardiovascular 24 pacientes y la incidencia de hipertensión sistólica, de la diastólica y de bradicardia fueron de 58, 64 y 32%, respectivamente. Tuvieron hipertensión sistólica grave 3 pacientes (9%).

Enfermedad de injerto contra huésped aguda

La enfermedad de injerto contra huésped aguda ocurre con menos frecuencia después de trasplante de SCU. McMillan y col.[16] realizaron un análisis para valorar el riesgo relativo de EICH aguda en 265 pacientes consecutivos que recibieron trasplantes con una (n = 80) o dos (n = 185) unidades. La incidencia de EICH aguda grados III–IV fue similar entre ambas cohortes; sin embargo, la incidencia de

grados III–IV fue más alta entre los receptores de dos unidades (58 *vs.* 39%, p < 0.01). En el análisis de regresión múltiple se identificaron tres factores de riesgo para EICH aguda grados II–IV:

1. Uso de dos unidades de SCU.
2. Uso de acondicionamiento no mieloablativo.
3. Ausencia de globulina antitimocito en el régimen de acondicionamiento.

La mortalidad relacionada con el trasplante al año fue en forma significativa más baja después de trasplante de doble cordón (24 *vs.* 39%, p = 0.2) aun en los receptores con EICH aguda grados II–IV (20 *vs.* 39%, p =0.05). Los autores concluyen que a pesar de la alta incidencia de EICH aguda grado II en los receptores de dos unidades de SCU parcialmente compatibles, esto no tiene un efecto adverso en la mortalidad relacionada con el trasplante.

Enfermedad de injerto contra huésped crónica

Sugimoto y col.[17] informaron de las características clínicas de la EICH crónica dando seguimiento a pacientes con trasplante de SCU. De marzo de 2001 a 2005 a 77 pacientes se les realizó un trasplante de SCU; 29 de esos pacientes sobrevivieron sin falla de injerto o progresión de la enfermedad por lo menos 100 días después del trasplante. La mediana de edad fue de 42 años (18 a 67). De los pacientes, 7 desarrollaron EICH crónica (n = 4 extensa y n = 3 limitada). La incidencia acumulada a 1 año fue de 24% y los órganos afectados fueron la piel (n = 6), la cavidad bucal (n = 4), el hígado (n = 1) y el aparato gastrointestinal (n =1). La supervivencia libre de evento con y sin EICH crónica a los tres años después del día 100 fue de 83 y 36%, respectivamente (p = 0.047). Los autores concluyen que los resultados sugieren que la EICH crónica después del trasplante de SCU es moderada y tiene un efecto injerto contra malignidad.

Infecciones

En un estudio retrospectivo, Cahu y su grupo[18] valoraron las complicaciones infecciosas en 31 pacientes adultos que recibieron una (n = 4) o dos (n = 27) unidades de SCU con una mediana de CMN/kg de 4.7×10^7 (2.4 a 7.7). De los pacientes, 23 recibieron acondicionamiento de intensidad reducida, y 8 tuvieron acondicionamiento mieloablativo estándar. La recuperación de neutrófilos ocurrió en una mediana de 24 días (8 a 60) después del trasplante. Las incidencias acumuladas de infección por bacterias, hongos y parásitos fueron de 16, 10 y 6%,

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

respectivamente. Ni las infecciones bacterianas ni las fúngicas invasoras o las producidas por parásitos causaron la muerte a pacientes con injerto sostenido. Aunque la incidencia acumulada de recurrencia de CMV fue de 21%, ningún paciente presentó enfermedad por CMV. Con una mediana de seguimiento de 10 meses (3 a 30), 10 pacientes habían muerto (recaída, n = 5, mortalidad no asociada a recaída, n = 5). La incidencia acumulada de infección relacionada con mortalidad fue de 8%. Los autores concluyen que el trasplante de SCU tiene una incidencia aceptable de infección relacionada con la mortalidad.

Chevallier y col.[19] informaron de un estudio comparativo en el que se observó la presencia de infección por tres virus herpes (CMV, virus Epstein–Barr y herpes humano 6 [HHV6]) y la reconstitución inmunitaria en pacientes adultos que habían recibido aloinjertos de donadores no relacionados, usando como fuente celular SCU o sangre periférica movilizada. Los resultados mostraron una asociación significativa entre la infección por HHV6 y el trasplante de SCU, mediante análisis multivariado. Los pacientes con trasplante de SCU mostraron una incidencia significativamente más alta de infecciones y una mediana de carga viral del HHV6, la cual se mantenía durante periodos largos postrasplante. En este estudio se confirmó la recuperación rápida de las células NK después del trasplante de SCU. Este tipo de células son también uno de los blancos del HHV6; en dichas células se lleva a cabo el ciclo de multiplicación completo y así esto pueda representar una de las fuentes de la progenie del virus. En este estudio la principal consecuencia de la infección por HHV6 fue el retraso en el injerto de neutrófilos y de plaquetas, en especial en pacientes que tuvieron reactivación temprana del virus. En sujetos que recibieron globulina antitimocito se incrementó el riesgo de infección por virus Epstein–Barr y se corroboró la ausencia de influencia en la fuente de injerto para la infección por CMV. Los autores señalan que el patrón de infección por HHV6 en trasplantes alogénicos es dependiente de la fuente de células progenitoras, y que ocurre una relación específica entre la infección por HHV6 y el uso de SCU, pero se requieren estudios prospectivos que incluyan a un gran número de pacientes.

FUTURO DE LOS TRASPLANTES DE SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL

Hay varios desafíos que el trasplante de sangre de cordón umbilical debe enfrentar:[20]

1. Mejorar la rapidez del injerto y disminuir la mortalidad relacionada con el trasplante. Para ello se están investigando varias estrategias, entre ellas:

a. Aumentar el número de donadores para disminuir el número de incompatibilidades.

b. Hacer trasplantes de doble cordón, que resultan en un mejor injerto, más efecto injerto contra malignidad y una menor recaída en contraste con pacientes que reciben una sola unidad. La infusión intraósea muestra un mejor injerto de plaquetas y menor incidencia de EICH aguda en comparación con la infusión intravenosa. Otros métodos que se están investigando son la expansión *ex vivo*[21] con varios métodos, incluyendo cultivo de suspensión líquida con diversas citocinas y factores de expansión, cocultivo con elementos del estroma y sistemas de perfusión continua. Se están explorando técnicas que combinan unidades de SCU expandidas y sin manipular para optimizar la cinética del injerto, así como la duración de éste a largo plazo. Las condiciones óptimas de expansión no se conocen con precisión; sin embargo, los estudios recientes sugieren que la expansión es segura. Hay esperanza de que la expansión *ex vivo* resulte en disminución de la morbilidad y la mortalidad asociadas al trasplante de SCU, y de que la disposición de células adicionales permita inmunoterapia adoptiva o tratamientos con transferencia de genes en el escenario del trasplante de SCU.

2. Uso de la SCU para trasplantes no hematopoyéticos. Las células progenitoras no hematopoyéticas se han aislado en la SCU y la placenta. En medios de cultivo especiales estas células pueden crecer y diferenciarse en varios tejidos, incluyendo células seminales mesenquimatosas, hueso, cartílago, hígado, páncreas, neuronas, células endoteliales, músculo, queratinocitos, etc. Por lo tanto, el potencial de realizar terapia celular con estas células es muy probable. Estas células también tienen una ventaja sobre otras fuentes de células seminales, como las embrionarias y las pluripotentes inducidas, debido a que su abasto es ilimitado y pueden usarse en escenarios tanto autólogos como alogénicos, requieren manipulación mínima y su uso no involucra aspectos éticos especiales.

Factibilidad en el Instituto Mexicano del Seguro Social

Se estima que sólo de 25 a 30% de los enfermos tendrán un donador emparentado HLA compatible, lo que hace necesario tener fuentes celulares alternativas. Por fortuna, el IMSS cuenta con un Banco de Sangre de Cordón Umbilical[22] que da servicio a nivel nacional, y en la Unidad de Trasplante de Células Hematopoyéticas, Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "Siglo XX"I, se cuenta con la infraestructura mínima para efectuar trasplantes alogénicos de donador no relacionado, ya que se tiene una experiencia de 15 años realizando tras-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

plantes alogénicos de donador relacionado. Sin embargo, se necesita tener apoyo en áreas como la determinación de quimerismo y la detección por reacción en cadena polimerasa de virus que potencialmente atacan a los pacientes sometidos a este tipo de trasplantes, así como también tener nuevos inmunosupresores y fármacos para los regímenes de acondicionamiento que se requieren para este tipo de trasplantes.

Entre 2006 y 2010 se realizaron en el IMSS cuatro trasplantes de SCU empleando dos unidades en cada uno de ellos; los diagnósticos fueron leucemia aguda (n = 3) y una paciente con talasemia mayor. Dos pacientes mostraron injerto estable con más de 100 días de supervivencia libre de enfermedad; una de ellas murió por neumonía intersticial. Las dos pacientes restantes tuvieron falla de injerto primaria; una de éstas murió por recaída leucémica y la otra en aplasia persistente. En otro enfermo con hemoglobinuria paroxística nocturna sin donador HLA compatible emparentado se utilizaron células haploidénticas con selección positiva de CD34 y una unidad de SCU. El paciente tuvo injerto transitorio debido a las células haploidénticas, pero hubo falla para el injerto duradero a partir de la unidad de SCU. La paciente murió en aplasia y con piocolecisto.

Esta experiencia inicial puede mejorarse si en forma sistemática se realizan trasplantes de este tipo y se amplía la posibilidad de trasplante a un mayor número de enfermos. Éste es un ejemplo de la innovación en trasplantes que día a día se intenta implementar en los programas de trasplante de células hematopoyéticas del Instituto Mexicano del Seguro Social.

REFERENCIAS

1. **Gluckman E, Broxmeyer HE, Auerbach AD, Friedman H, Douglas GW *et al.:*** Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi anemia by means of umbilical cord blood from an HLA–identical sibling. *N Engl J Med* 1989;321:1174–1178.
2. **Kurztberg J, Graham M, Casy J, Olson J, Stevens CE *et al.:*** The use of umbilical cord blood in mismatched related and unrelated hemopoietic stem cell transplantation. *Blood Cells* 1994;20:275–283.
3. **Rubinstein P:** Cord blood banking for clinical transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2009;44:635–642.
4. **Ballen K, Broxmeyer HE, McCullough J, Piaciabello W *et al.:*** Current status of cord blood banking and transplantation in the United States and Europe. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001;7:635–648.
5. **Wagner JE, Barker JN, DeFor TE, Baker KS, Blazer BR *et al.:*** Transplantation of unrelated donor umbilical cord blood in 102 patients with malignant and non malignant diseases: influence of CD34 cell dose and HLA disparity on treatment–related mortality and survival. *Blood* 2002;100:1611–1618.
6. **Rocha V, Labopin M, Sanz G, Arcese W, Schwerdtfeger R *et al.:*** Transplants of umbilical cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with acute leukemia. *N Engl J Med* 2004;351:2276–2285.
7. **Laughlin MJ, Eapen M, Rubinstein P, Wagner JE, Zhang MJ *et al.:*** Outcomes after

transplantation of cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with leukemia. *N Engl J Med* 2004;351(22):2265–2275.

8. **Barker JN, Eisdorf DJ, DeFor TE, Blazar BR, McGlave PB *et al.:*** Transplantation of 2 partially HLA–matched umbilical cord blood units to enhance engraftment in adults with hematologic malignancy. *Blood* 2005;105:1343–1347.
9. **Gutman JA, Turtle CJ, Manley TJ, Heimfeld S, Bernstein ID *et al.:*** Single–unit dominance after double unit umbilical cord blood transplantation coincides with a specific CD8+ T–cell response against the nonengrafted unit. *Blood* 2010;115:757–765.
10. **Verneris M, Brunstein C, Barker N, MacMillan ML, DeFor T *et al.:*** Relapse risk after umbilical cord blood transplantation: enhanced graft–versus–leukemia effect in recipients of 2 units. *Blood* 2009;114(19):4293–4299.
11. **Bautista G, Cabrera JR, Regidor C, Forés R, García MJA *et al.:*** Cord blood transplants supported by co–infusion of mobilized hematopoietic stem cells from a third–party donor. *Bone Marrow Transplantation* 2009;43:365–373.
12. **Fernández MN, Regidor C, Cabrera R, García M JA, Forés R *et al.:*** Unrelated umbilical cord blood transplants in adults: early recovery of neutrophils by supportive cotransplantation of a low number of highly purified peripheral blood CD34+ cells from an HLA–haploidentical donor. *Exp Hematol* 2003;31:535–544.
13. **Magro E, Regidor C, Cabrera R, Sanjuán I, Forés R *et al.:*** Early hematopoietic recovery after single unit unrelated cord blood transplantation in adults induced by co–infusion of mobilized stem cells from a third party donor. *Haematologica* 2006;91:640–648.
14. **Atsuta Y, Suzuki R, Nagamura IT, Taniguchi S, Takahashi S *et al.:*** Disease–specific analyses of unrelated cord blood transplantation compared with unrelated bone marrow transplantation in adult patients with acute leukemia. *Blood* 2008;113:1631–1638.
15. **Konuma T, Ooi J, Takahashi S, Tomonari A, Tsukada N *et al.:*** Cardiovascular toxicity of cryopreserved cord blood cell infusion. *Bone Marrow Transplantation* 2008;41:861–865.
16. **McMillan ML, Weisdorf DJ, Brunstein CG, Cao Q, DeFor TE *et al.:*** Acute graft–versus–host disease after unrelated donor umbilical cord blood transplantation: analysis of risk factors. *Blood* 2009;113:2410–2415.
17. **Sugimoto K, Narimatsu H, Kawase T, Iida H, Watanabe M *et al.:*** Clinical characteristics of chronic graft–versus host disease following umbilical cord blood transplantation for adults. *Bone Marrow Transplantation* 2008;41:729–736.
18. **Cahu X, Rialland Fa, Touzeau C, Chevallier P, Guillaume T *et al.:*** Infectious complications after unrelated umbilical cord blood transplantation in adult patients with hematologic malignancies. *Biol Blood Marrow Transplants* 2009;15:1531–1537.
19. **Chevallier P, Hebia–Fellah I, Planche L, Guillaume T, Bressolette–Bodin *et al.:*** Human herpes virus 6 infection is a hallmark of cord blood transplant in adults and may participate to delayed engraftment: a comparison with matched unrelated donors as stem cell source. *Bone Marrow Transplantation* 2010;45:1204–1211.
20. **Gluckman E, Rocha V:** Cord blood transplantation: state of the art. *Haematologica* 2009; 94(4):451–454.
21. **Kelly SS, Sola CBS, de Lima M, Shpall E:** *Ex vivo* expansion of cord blood. *Bone Marrow Transplantation* 2009;44:673–681.
22. **Novelo GB, Limón FA, Guerra MA, Luna BF, Juan SL *et al.:*** Establishing a cord blood banking and transplantation program in Mexico: a single institution experience. *Transfusion* 2008;48:228–236.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

8

El corazón en la insuficiencia renal crónica

Óscar Orihuela Rodríguez, María de Jesús Fernández Muñoz, Gerardo Morales Mora, David E. García Rubí, Víctor Manuel Cuan Juan

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) están expuestos a estrés hemodinámico y alteraciones metabólicas que predisponen la cardiomiopatía, aterosclerosis y arteriosclerosis.[1–3] En consecuencia, la mortalidad anual cardiovascular en los pacientes con insuficiencia renal es mucho mayor que en la población general.[1,2]

La muerte súbita (MS) es la responsable de 60% de las muertes cardiovasculares en pacientes en tratamiento con diálisis.[4] En los pacientes con IRC secundaria a diabetes mellitus (DM) la causa más frecuente de muerte es la MS por problemas cardiovasculares.[4]

En los estados intermedios de IRC (estadios 3–4) la mortalidad cardiovascular es mayor comparada con pacientes que no tienen IRC.[5–7] Los resultados del estudio *Heart Outcomes and Prevention Evaluation* (HOPE)[5,6] reportan que en los pacientes con insuficiencia renal leve (definida como nivel de creatinina sérica 125 a 200 μmol/L (n = 980) o tasa de filtración glomerular (TFG) menor o igual a 65 mL/min (n = 3.394) y enfermedad cardiovascular asociada, se incremento el riesgo de muerte cardiovascular cuando se les comparó con pacientes con enfermedad cardiovascular con función renal normal.[5,6] En el estudio *Hypertension Optimal Treatment* (HOT),[7] el riesgo de enfermedad cardiovascular fue analizado en 18 790 pacientes con hipertensión con nivel de creatinina basal menor de 265 μmol/L. En la mayoría de los pacientes (90%) no hubo evidencia clínica de

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 8–1. Estadificación de la insuficiencia renal crónica

Estadio	Descripción	Filtración glomerular
1	Daño renal con FG normal	> 90%
2	Daño renal con ligera disminución de FG	60 a 89%
3	Disminución moderada de FG	30 a 59%
4	Disminución grave de FG	15 a 29%
5	Insuficiencia renal	< 15% o en diálisis

enfermedad aterosclerótica vascular, aunque se incrementó el riesgo relativo de mortalidad cardiovascular en quienes se había observado una enfermedad renal mínima definida con niveles basales séricos de creatinina > 130 μmol/L (IRC estadios 3–4).[7]

La población con IRC es cada vez mayor, la incidencia de enfermedades cardiovasculares y el riesgo de muerte súbita de origen cardiaco son mayores y la sobrevida de los pacientes con IRC después de un paro cardiaco es pobre (cuadro 8–1).

EPIDEMIOLOGÍA

Incidencia de muerte súbita en IRC

La proporción de muertes catalogadas como "súbitas" es similar en pacientes con IRC y en la población general. En un estudio de la comunidad británica realizado por Thomas y col., aproximadamente 70% de las muertes fueron a consecuencia de enfermedades cardiacas y la mitad de estas muertes cardiovasculares fueron súbitas.[8] En una población de diabéticos en hemodiálisis en el estudio 4D,[9] realizado en 178 centros de diálisis en Alemania, se mostró que 26% de las muertes cardiacas fueron súbitas. Otras enfermedades del corazón como causas de muerte fueron enfermedad coronaria en 9% de los casos, falla cardiaca en 6% y otras etiologías cardiovasculares en 3%.

En un estudio de 4 120 muertes en EUA durante un seguimiento de dos años de 12 833 paciente en hemodiálisis, 27% de las causas de muerte fueron por muerte súbita y 20% por otras enfermedades cardiovasculares (incluidas enfermedad arterial coronaria, enfermedad vascular, cardiomiopatías, arritmias, pericarditis, tamponade cardiaco y edema agudo pulmonar).[10]

Incidencia de paro cardiaco en insuficiencia renal crónica

El paro cardiaco se define como la cesación abrupta de las funciones cardiacas que el paciente puede o no puede recordar.

En un estudio de casos–controles, Kernik y col. reportan que de los pacientes con IRC con diálisis, 400 de ellos presentan paro cardiaco de un total de 5 744 708 en la sesión de hemodiálisis.[11] En una cohorte de 295 913 pacientes en incidentes en diálisis, la tasa de paros cardiacos fue de 93 eventos por cada 1 000 pacientes por año y de 164 eventos por cada 1 000 pacientes por año a los cuatro años.[4]

La tasa de sobrevida en el seguimiento de los pacientes con paro cardiaco reportado por Herzog y col.[4] fue de 32% a los 30 días, de 17% un año después de la diálisis, y fue disminuyendo hasta 13% al año en pacientes diabéticos.

Por otro lado, 60% de los pacientes con IRC que experimentan un paro cardiaco en la unidad de diálisis mueren a las 48 h del paro, y 13% de las muertes ocurren en la misma unidad de diálisis.[10] Finalmente, la mortalidad anual de los pacientes que han sobrevivido a un paro cardiaco se ha reportado en 87%.[12]

Factores de riesgo y mecanismos

Los pacientes con insuficiencia renal crónica presentan cardiomiopatía que ocurre con frecuencia por sobrecarga de presión y volumen del ventrículo izquierdo. Por otro lado, la aterosclerosis y la arterioesclerosis vascular ocurren a menudo. Los efectos de la cardiomiopatía y las vasculopatías predisponen a los pacientes con IRC a la presencia de arritmias, anormalidades de la conducción y por último muerte cardiaca súbita, las cuales se incrementan por trastornos electrolíticos, anormalidades de los iones divalentes, diabetes mellitus y sobreactividad simpática, a lo que se agrega el estado inflamatorio y el depósito de hierro. Los barorreceptores de estos pacientes son menos efectivos y sensibles, por lo que la apnea del sueño puede contribuir como un riesgo para la muerte súbita.

Cardiomiopatía

Los pacientes en prediálisis presentan un incremento de la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) conforme se incrementa el daño renal.[13] La manifestación de la cardiomiopatía (como la falla cardiaca) ocurre con frecuencia como un evento de aterosclerosis en pacientes con IRC.

La HVI se presenta en 75% de los pacientes al iniciarse la diálisis.[13] La hipertrofia y la dilatación del ventrículo izquierdo son progresivas en la etapa en que ya se ha iniciado la diálisis y se asocian al desarrollo de falla cardiaca, la cual es un factor de mal pronóstico en el paciente con insuficiencia renal crónica.[14,15] La progresión de la hipertrofia se explica parcialmente por la hipertensión, aunque también contribuye la anemia moderada.[16]

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La HVI predispone a muerte súbita por medio de la prolongación del intervalo QT corregido (QT_c) por incremento del estado arritmogénico a que conlleva. El intervalo QT_c es mayor en pacientes con hemodiálisis que en aquellos con función renal cercana a lo normal y se asocia con manifestaciones severas de cardiomiopatía urémica, incluyendo incremento del índice de masa ventricular izquierdo y del volumen diastólico final, y reducción de la fracción de expulsión.[17,18]

Cardiopatía isquémica

En pacientes con hemodiálisis la enfermedad arterial coronaria es probablemente la causa de arritmogénesis y de estenosis coronaria severa asociada a la inducción de arritmias ventriculares persistentes y prolongadas durante y después de la hemodiálisis.[19,20] La presencia de extrasístoles ventriculares durante la hemodiálisis es mucho mayor que en los pacientes sin enfermedad isquémica del corazón.[20–22]

En pacientes que han presentado muerte cardiaca súbita se han identificado marcadores de isquemia coronaria como la albúmina modificada por isquemia, un novedoso marcador de isquemia aguda que tiene alta sensibilidad y moderada especificidad.[23–25]

QTc, dispersión de QT, índice de variabilidad

El intervalo QT en el electrocardiograma registra la despolarización y la repolarización del ventrículo izquierdo. La *torsades des pointes* es una taquicardia ventricular polimórfica que se presenta cuando el intervalo QT se alarga.[26] En los pacientes con IRC puede presentarse prolongación del intervalo QT, QT_c y muerte súbita, y la causa es una *torsades des pointes*.[19]

La prolongación del QT_c en pacientes con IRC suele deberse a despolarización no homogénea, que ocurre en forma secundaria por HVI[17] y por la fibrosis intercardiomiocitos.[19,27]

Los pacientes con incremento importante del intervalo QT_c después de la hemodiálisis tenían niveles basales de calcio altos y bajaron después de la hemodiálisis.[28] Estos datos sugieren que las anormalidades en la homeostasis de calcio pueden prolongar el intervalo QT_c y predisponen a muerte súbita.

La dispersión de QT (se define como la diferencia entre el intervalo QT máximo menos el QT mínimo en una ECG estándar) está asociada con el incremento de arritmias ventriculares y la mortalidad tanto en pacientes con falla cardiaca congestiva como en la población en general.[29]

En un estudio retrospectivo se estudió a 147 pacientes en diálisis. La dispersión del intervalo Qt_c de más de 74 h fue un predictor independiente de todas las

causas de mortalidad (OR 1.5; IC 95% 1.19 a 1.98; valor de p = 0.0001), de mortalidad cardiovascular (RR 1.58; IC 95% 1.05 a 2.36; p = 0.028) y de mortalidad relacionada con arritmias (RR 1.58; IC 95% 0.98 a 2.54, p = 0.061).[30,31]

El Qt corregido es similar en pacientes con estadio 4 de IRC y en aquellos en diálisis, pero es mucho mayor en pacientes con diabetes que en pacientes no diabéticos con IRC.[32]

Inflamación

La inflamación puede encontrarse asociada a muerte súbita como un factor de riesgo cardiovascular tradicional.[33] Los marcadores de inflamación como la proteína C reactiva (PCR) y las interleucinas 6 (IL–6) se asocian hasta dos veces más con muerte cardiaca súbita que los niveles bajos, y la disminución de los niveles de albúmina sérica está asociada con 1.35 veces el incremento de muerte súbita.[33] La inflamación puede desencadenar muerte súbita a través de aterosclerosis prematura e inestabilidad de la placa inducida por citocinas y tener un efecto directo sobre el miocardio y el sistema de conducción.[33] En pacientes con IRC, los niveles elevados de mediadores inducidos por radicales libres aceleran la aterosclerosis vascular y la calcificación de las arterias.[34,35] La acumulación de inhibidores de la dimetil arginina inhibe la síntesis de óxido nítrico en las células endoteliales causando disfunción endotelial, vasoconstricción y aterosclerosis.[34] Los altos niveles de marcadores inflamatorios como la homocisteína están asociados con eventos aterotrombóticos y la incidencia de mortalidad cardiovascular en pacientes con hemodiálisis.[35]

La PCR y la IL–6 están asociadas con arritmias mediante la modulación del funcionamiento de los canales iónicos[33,36,37] y el incremento del tono simpático.[33] La fibrosis miocárdica que puede estar asociada con el proceso inflamatorio produce alteraciones en la conducción ventricular retardando la repolarización que puede causar arritmias ventriculares.[33,38,39]

Alteraciones electrolíticas

Los cambios bruscos de concentraciones de electrólitos extracelulares durante la diálisis causan alteraciones en la homeostasis entre la parte extracelular y la intracelular que depende del gradiente electroquímico. Como resultado, la polarización de la membrana y su estabilidad pueden estar afectadas.[11,40] Los datos de los pacientes tratados en *Fresenius Medical Care North America–Affiliated Centers*[11,40] demostraron que la diálisis con una concentración 0 mmol/L o 1 mmol/L fue de manera significativa un factor para la muerte súbita. Los pacientes tratados

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

en hemodiálisis presentan extrasístoles durante o después de la sesión asociadas a la disminución de los niveles de potasio, en comparación con aquellos que tienen un potasio constante (2.5 mmol/L).[41] La homeostasis del calcio y la hipocalemia después de la hemodiálisis se correlacionan con prolongación del intervalo QTc y muerte cardiaca súbita.[28,42]

Anormalidades en el metabolismo del ion divalente

La hiperfosfatemia usualmente se desarrolla en el deterioro de la función renal.[43] La hiperfosfatemia provoca hiperparatiroidismo secundario, proliferación de músculo liso, calcificaciones vasculares y aterosclerosis coronaria.[44] La hiperfosfatemia induce calcificación del miocardio y alteraciones en la hemodinámica de la microvasculatura, así como aumento de las resistencias vasculares y perfusión miocárdica.[45] La hiperfosfatemia está asociada con la mortalidad con un riesgo 27% mayor comparado con los pacientes con fósforo normal. La elevación del producto Ca X PO_4 (N > 5.8 mmol/L^2) fue asociada al incremento de riesgo de muerte súbita (RR = 1.34, P menor de 0.01).[43] Las anormalidad del ion divalente predisponen a la calcificación de los vasos; estas anormalidades pueden contribuir a calcificación de las válvulas cardiacas y en consecuencia a aterosclerosis. De 140 pacientes con IRC a quienes se les realizaron ecocardiograma y angiografía coronaria, 56 (40%) presentaban calcificación del anillo mitral, el cual está asociado a un incremento significativo como causa de mortalidad (p = 0.04).[46] La calcificación del anillo mitral fue también un factor independiente de la enfermedad arterial coronaria, definida como una estenosis de 70% por estimación visual en una arteria coronaria.[46]

HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA EN LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

Los riñones tienen una función central en la regulación de la presión arterial. El incremento en la hipertensión arterial se inicia generalmente en la etapa 3 de la insuficiencia renal, y casi 80% de los pacientes insuficientes renales tienen hipertensión arterial antes del inicio de la diálisis.[47,48] Después del inicio de la diálisis, la hipertensión arterial es casi universal en estos pacientes. La patogénesis de la hipertensión arterial es: volumen extracelular expandido, incremento en las resistencias vasculares periféricas mediado a través del eje renina–angiotensina–aldosterona (SRAA) y el sistema nervioso simpático (SNS).[49] Se ha propuesto que los inhibidores circulantes de la sodio–potasio–adenosín trifosfatasa (Na^+–K^+–

ATPasa) incrementan la resistencia vascular periférica a través de un aumento del sodio intracelular, lo que resulta en un incremento del calcio intracelular y, por consiguiente, en contracción de las células musculares lisas de los vasos.[50]

Otros mecanismos propuestos son: menor respuesta vasodilatadora del endotelio por disminución de la producción de óxido nítrico causada por altos niveles circulantes de dimetilarginina asimétrica, hiperhomocisteinemia e hiperparatiroidismo secundario, lo que facilita la entrada de calcio a las células musculares lisas de la pared arterial.[51,52]

Aunque la presión arterial alta suele resolverse al eliminar líquido mediante diálisis en pacientes con enfermedad renal terminal, muchos individuos presentan factores adicionales que incluyen una mayor resistencia periférica, y cerca de 10% presentan hipertensión arterial resistente a la diálisis y altos niveles de actividad de renina plasmática.[53]

El tratamiento antihipertensivo en la insuficiencia renal crónica en etapas 1 a 4 está basado en la fuerte evidencia de que al inhibir el eje renina–angiotensina–aldosterona, aun en etapas avanzadas de la enfermedad,[31,54] se obtiene un efecto cardioprotector, disminuyendo la progresión de la insuficiencia renal tanto en diabéticos como en no diabéticos.[32–34,55,56]

El uso de inhibidores de los bloqueadores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y de bloqueadores de los receptores de la angiotensina (ARA) se ha asociado con incremento en los niveles de potasio y creatinina, lo que puede desalentar su administración en pacientes con insuficiencia renal crónica.[35,57]

Un metaanálisis de 12 estudios clínicos aleatorizados mostró que el incremento de hasta 30% de creatinina sérica no se asoció a pérdida de la función renal y no atenuó la nefroprotección en estos agentes.[36,58] La hiperpotasemia se puede tratar con reducción de la dosis, restricción de potasio, restricción de antiinflamatorios no esteroideos y de diuréticos ahorradores de potasio.

Se recomienda que las metas del tratamiento antihipertensivo sean menores que para la población general; el *Seventh Report of the Joint National Committee on Hypertension* y la *American Diabetic Association* recomiendan una meta terapéutica de 130/80 mmHg.[36,37,59] Para alcanzar dicha meta en estos pacientes se requieren habitualmente de dos a tres agentes antihipertensivos, incluyendo bloqueadores de los receptores de angiotensina y diuréticos.[38,39] Es necesario recordar que los diuréticos tiazídicos mantienen su eficacia hasta el estadio 3 de la enfermedad.[62]

Estudios muy recientes han demostrado la progresión del engrosamiento de la media y la íntima carotídeas en pacientes con hipertensión sistólica.

La clave para la corrección de la hipertensión arterial en los pacientes sometidos a diálisis sería la reducción del volumen extracelular (llegar al peso seco del paciente), que se define como el peso en el cual no hay expansión del volumen extracelular (edema o derrames) y la presión arterial es normal.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Por desgracia, el peso es difícil de lograr debido a que los pacientes pueden tener síntomas de hipotensión arterial o calambres musculares en los miembros inferiores; estos síntomas pueden dificultar la determinación del peso seco verdadero.

En pacientes que persisten hipertensos a pesar del control del volumen extracelular, los antihipertensivos como los betabloqueadores, los IECA o los ARAS son la elección lógica. Recientemente se ha incorporado al arsenal terapéutico el aliskiren, un inhibidor directo de la renina (IDR) que bloquea el eje renina–angiotensina–aldosterona en el punto de origen: la reacción angiotensinógeno–renina. Este fármaco es un inhibidor selectivo de la renina humana y tiene un potencial terapéutico similar a los IECA y ARA; además, puede usarse en combinación con estos últimos para disminuir la hipertensión arterial provocada por un aumento compensador de la renina. El efecto favorable del medicamento puede extenderse al bloquear el SRAA intracelular, y en consecuencia comparte efectos cardioprotectores y nefroprotectores de los bloqueadores del SRAA.[41,42,63,64] Pueden usarse los calcioantagonistas, la clonidina, la hidralazina y el minoxidil, pero hay que señalar que el mejor tratamiento es la reducción del volumen extracelular. La dosis de los antihipertensivos se debe ajustar de acuerdo con el grado de insuficiencia renal, y usualmente su administración debe suspenderse los días en que se realice la hemodiálisis, a fin de reducir líquido extracelular sin causar hipotensión arterial. La nefrectomía bilateral se usa rara vez para controlar la hipertensión resistente o maligna.[43,65] Recientemente se ha estado utilizando la denervación mediante ablación por radiofrecuencia. Los resultados son prometedores en los pacientes con hipertensión arterial sistémica resistente. La técnica aún no se realiza en todos los centros.

CALCIFICACIONES VASCULARES

Calcificación cardiaca en insuficiencia renal crónica

Desde hace varios años se ha descrito un fenómeno de calcificación acelerada asociada con aterosclerosis coronaria en pacientes con IRC.[66] La calcificación vascular se desarrolla predominantemente en dos sitios de la pared arterial:

1. Las placas calcificadas en la íntima son características de la aterosclerosis genuina.
2. La calcificación de la media está limitada a la capa de músculo liso, en especial a la lámina elástica de los vasos arteriales. Ambos tipos de calcificación se pueden observar en pacientes con enfermedad renal crónica.[67]

Se ha observado que la calcificación de la íntima predomina en los pacientes de más edad que tienen los factores de riesgo tradicionales, mientras que en los pacientes jóvenes (en promedio de 20 años de edad) se observa la calcificación de la capa media. Este fenómeno se relaciona con una alteración en el balance de calcio y fósforo propio de la IRC, ya que esta localización arterial del calcio es independiente de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales.[68]

De la inflamación a la calcificación arterial

La aterosclerosis está actualmente clasificada como una enfermedad inflamatoria.[69] Los niveles de PCR (proteína C reactiva) han demostrado correlacionarse bien con el desarrollo de evento coronario futuro y estos mismos hallazgos se han identificado en pacientes con enfermedad renal crónica terminal. Sin embargo, este grupo de paciente se destaca por el nivel particularmente elevado de la PCR,[70] lo que sugiere que la inflamación se encuentra íntimamente relacionada con la calcificación en los pacientes con IRCT[71–73] y ERCT (alteración del metabolismo mineral y óseo).[74]

Los pacientes con enfermedad renal tienen alteraciones de la homeostasis del calcio y el fósforo que llevan finalmente al desarrollo de trastornos óseos y calcificación cardiaca.[9] Desde 1998 se demostró en dos cohortes con más de 6 000 pacientes que ésta se asocia principalmente con un nivel elevado de fósforo sérico, de manera predominante cuando el fósforo sérico es superior a 6.5 mg/dL. Igualmente se ha observado que el producto calcio–fósforo es un predictor de morbilidad. Estudios basados en tomografía computarizada han demostrado una asociación directa entre el nivel de calcificación cardiaca y la prevalencia de enfermedad cardiovascular, infartos del miocardio y angina.

Presión de pulso

Se ha identificado en diferentes estudios epidemiológicos que la rigidez de la aorta es un predictor de mortalidad cardiovascular en insuficiencia renal. En pacientes con IRC se ha observado un aumento de la onda de presión de pulso aórtica relacionada con calcificación asociada a los mecanismos antes mencionados. La calcificación aórtica está relacionada con un aumento en la poscarga y de manera secundaria se ha considerado uno de los factores asociados al aumento de la masa ventricular.[75]

Actualmente se recomienda mantener el fósforo y los niveles de paratohormona dentro de niveles estrictos así como el uso de quelantes de fósforo. El carbonato de calcio y el acetato de calcio pueden ayudar en el control de niveles de sodio a expensas de un aumento en los niveles de calcio.[76]

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Se ha observado además que las estatinas no son benéficas en este tipo de pacientes, ya que no detienen el proceso de calcificación. Hay cierta evidencia de que la administración de vitamina D para disminuir los niveles elevados de paratohormona pueden ser benéficos y otros quelantes del fósforo no cálcicos.[77]

VALVULOPATÍA EN INSUFICIENCIA RENAL

En los pacientes con IRC por las alteraciones del metabolismo de calcio, a nivel del corazón se observa calcificación de los anillos valvulares o de sus valvas,[78] lo que ocasiona estenosis o insuficiencia (o ambas). Por otro lado, la sobrecarga de volumen puede dilatar los ventrículos causando coaptación incompleta de las valvas y por lo tanto insuficiencias.

Las anormalidades encontradas en los pacientes con insuficiencia renal crónica con tratamiento sustitutivo y los hallazgos ecocardiográficos son engrosamiento y calcificación de la válvula aórtica y la mitral.

La insuficiencia mitral se presenta en 55% de los pacientes y es causada por dilatación del ventrículo izquierdo, con disminución de la fracción de expulsión y una coaptación incompleta de la válvula.

Los hallazgos de calcificación de la válvula mitral y la insuficiencia severa de la misma son factores predictivos de mortalidad[79,80] (figura 8–1).

La calcificación de la válvula aórtica se encuentra en 31% de los casos, asociados a 13% con insuficiencia de la válvula. Hay pacientes que no tienen calcificación de la válvula y sin embargo presentan insuficiencia aórtica de diferentes grados a causa de la sobrecarga de volumen.

La insuficiencia tricuspídea se presenta en 37% y la insuficiencia pulmonar en 12% de los casos, respectivamente.[81]

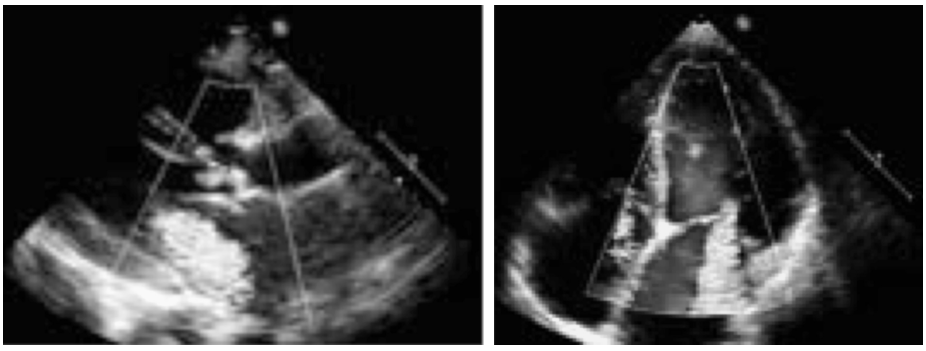


Figura 8–1. Calcificación de la válvula mitral e insuficiencia severa.

El trasplante renal normaliza los cambios de volumen así como los cambios metabólicos y en forma secundaria revierte los cambios a nivel cardiovascular incluyendo las insuficiencias valvulares.[82]

INSUFICIENCIA CARDIACA

Más de 75% de los pacientes con insuficiencia renal crónica presentan alteraciones estructurales cardiacas y de ellos alrededor de 25% presentan disminución de la función sistólica ventricular izquierda, lo que se asocia a una pobre sobrevida.

En la insuficiencia cardiaca congestiva venosa (ICCV), la actividad simpática incrementada y la activación del sistema renina–angiotensina–aldosterona (SRAA) promueven la reabsorción de sodio y agua por parte de los riñones. Estas respuestas expanden el volumen extracelular (VEC) conduciendo a edema y aumento del volumen diastólico final. Además, la vasopresina arginina plasmática (usualmente se incrementa en pacientes con insuficiencia cardiaca) se correlaciona en general con la gravedad clínica y hemodinámica de la enfermedad. Estas respuestas, asociadas a un incremento en la ingesta de agua (presuntamente relacionada con la estimulación del centro de la sed por parte de la angiotensina II), causan hiponatremia, un indicador de mal pronóstico. Independientemente, la función renal disminuida está asociada con el riesgo aumentado para todas las causas de muerte cardiovascular y hospitalización en pacientes con ICCV y fracción de expulsión ventricular izquierda (FEVI) preservada o disminuida.[87]

PERICARDITIS

Antes de que la diálisis estuviera ampliamente disponible, la pericarditis se consideraba un evento preterminal en los pacientes con IRC; en la actualidad, la incidencia de pericarditis ha disminuido de 50 a entre 5 y 20%. En general, la pericarditis urémica ha ocurrido con más frecuencia en personas jóvenes, sobre todo del sexo femenino.[89] La causa de la pericarditis urémica se desconoce, pero se supone que se debe a acumulación de toxinas urémicas, debido a que los procedimientos dialíticos intensivos conducen a su resolución. El término pericarditis por diálisis se aplica a pacientes que desarrollan datos clínicos de pericarditis después de haberse estabilizado en la diálisis, unas 8 semanas después de su inicio. El tratamiento primario de la pericarditis urémica es la diálisis intensiva (diálisis diaria durante una a dos semanas); se elimina la heparina para evitar hemorragia en el

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

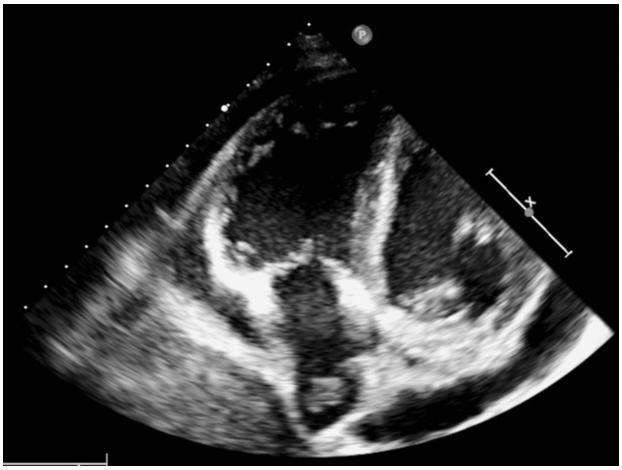


Figura 8–2. Pericarditis.

saco pericárdico, y los antiinflamatorios del tipo de la indometacina y los esteroideos no son de utilidad en la pericarditis por diálisis.[90]

El derrame pericárdico es más frecuente en pacientes que se encuentran en diálisis porque se le asocia con la expansión del VEC; aunque un derrame con frecuencia complica la pericarditis, el taponamiento cardiaco rara vez es una condición grave que ponga en peligro la vida.

La pericardiocentesis se debe reservar para los casos de colapso circulatorio asociados a taponamiento cardiaco; en la mayoría de los casos se prefiere el procedimiento quirúrgico con realización de resección parcial del pericardio, lo que también se denomina "ventana pericárdica". Se justifica este procedimiento en los casos de derrame pericárdico crónico y repetitivo que no se resuelven con el tratamiento de diálisis (figura 8–2).

ENDOCARDITIS INFECCIOSA

La incidencia de bacteremia en pacientes en hemodiálisis varía de 0.7 a 1.2 episodios por 100 pacientes/mes, y cerca de 10% de estos episodios se complican con endocarditis infecciosa (EI).

Staphylococcus aureus es el germen causal en 60% de la casos de EI en pacientes en hemodiálisis.

Se ha informado que *S. aureus* resistente a meticilina es más frecuente que la variedad sensible (67 *vs.* 33%). En fecha reciente se han creado antibióticos nue-

Figura 8–3. Endocarditis.

vos, como la daptomicina, que prometen ser efectivos, y se recomienda su uso en endocarditis que afecten las válvulas tricuspídea y pulmonar[85] (figura 8–3).

Otros agentes causales son *S. epidermidis, Streptococcus viridans*, enterococos y microorganismos gramnegativos. La bacteremia en pacientes en HD se debe a infecciones y manipulaciones del angioacceso y a procedimientos del tipo de trabajos odontológicos.

La válvula mitral es la que se afecta con más frecuencia, seguida de la válvula aórtica, y juntas representan una incidencia mayor que la infección de las válvulas del lado derecho del corazón en la población general.[86]

De modo típico, el paciente bacterémico se presenta clínicamente con escalofríos y fiebre de inicio abrupto, sobre todo durante la sesión de diálisis. El crecimiento de *S. aureus* en hemocultivos, la persistencia de signos y síntomas de infección a pesar del uso de antibióticos y el desmantelamiento del angioacceso o el desarrollo de artritis séptica y otras infecciones metastásicas deben alertar por la presencia de EI. La ecocardiografía es el método diagnóstico de elección con una sensibilidad de 33% para el estudio transtorácico y de 100% para el método transesofágico.

El tratamiento antimicrobiano debe ser guiado por la sensibilidad específica del germen y las guías actuales recomiendan un mínimo de cuatro semanas de tratamiento. Las indicaciones quirúrgicas son las mismas que para la población general.[87]

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ARRITMIAS CARDIACAS

Los factores de riesgo para las arritmias cardiacas en pacientes en diálisis incluyen cardiopatía, calcificación del sistema de conducción por hiperparatiroidismo secundario, pericarditis, hiperpotasemia o hipopotasemia, trastornos del equilibrio ácido–base (acidobásico), hipercalcemia o hipocalcemia e hipoxemia.

Por fortuna las arritmias graves son poco frecuentes, excepto en pacientes con cardiopatía de fondo, los que reciben digitálicos y aquéllos con hipopotasemia intensa. El riesgo de arritmias supraventriculares o ventriculares en personas en diálisis que reciben digitálicos se incrementa mucho debido a los rápidos cambios en el potasio sérico; por lo tanto, estos fármacos se deben prescribir en la dosis más baja posible. Cabe hacer notar que la concentración de potasio en el líquido de diálisis se puede incrementar para prevenir el desarrollo de arritmias, pero el potasio dietético debe restringirse, para evitar el riesgo de hiperpotasemia. Sin embargo, se ha cuestionado si el aumento de potasio en el líquido de diálisis puede influir en la aparición de arritmias ventriculares complejas.[89]

REFERENCIAS

1. **Parfrey PS, Foley RN:** The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1606–1615.
2. **Foley RN *et al.:*** Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United State Medicare population, 1998 to 1999. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:489–495.
3. **Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF:** Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation* 2007;116:85–97.
4. **Herzog CA:** Cardiac arrest in dialysis patients: approaches to alter an abysmal outcome. *Kidney Int* 2003;63(Suppl 84):197–200.
5. **Mann JFE *et al.:*** Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001;134:629–636.
6. **Mann JFE, Gerstein HC, Dulau–Florea I, Lonn E:** Cardiovascular risk in patients with mild renal insufficiency. *Kidney Int* 2003;63(Suppl 84):S192–S196.
7. **Ruilope LM *et al.:*** Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the hypertension optimal treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol* 2001;12: 218–225.
8. **Thomas AC, Knapman PA, Krikler DM, Davis MJ:** Community study of the causes of "natural" sudden death. *BMI* 1988;297:1453–1456.
9. **Ritz E, Warner C:** The challenge of sudden death in dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:920–929.
10. **Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert–Shearon T, Port FK:** Association of elevated serum PO4, Ca Å~ PO4 product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2131–2138.
11. **Karnik JA *et al.:*** Cardiac arrest and sudden death in dialysis units. *Kidney Int* 2001;60: 350–357.

12. **Bleyer AJ *et al.:*** Characteristics of sudden death in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006; 69:2268–2273.
13. US Renal Data System: *USRDS 2008 Annual Data Report.* National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases [online]. http:// www. USRDS.org/adr.htm (2008).
14. **Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ:** Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32:S112–S119.
15. **Foley RN *et al.:*** Long–term evolution of cardiomyopathy in dialysis patients. *Kidney Int* 1998;54:1720–1725.
16. **Parfrey PS *et al.:*** Double–blind comparison of full and partial anemia correction in incident hemodialysis patients without symptomatic heart disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2180–2189.
17. **Paniagua R, Orihuela O, Ventura MD, Avila–Díaz M, Cisneros A *et al.:*** Echocardiographic, electrocardiographic and blood pressure changes induced by icodextrin solution in diabetic patients on peritoneal dialysis. *Kidney Int Suppl* 2008;108:S125–130.
18. **Foley RN *et al.:*** Left ventricular hypertrophy in new hemodialysis patients without symptomatic cardiac disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:805–813.
19. **Stewart G A *et al.:*** Electrocardiographic abnormalities and uremic cardiomyopathy. *Kidney Int* 2005;67:217–226.
20. **Sforzini S *et al.:*** Ventricular arrhythmias and four–year mortality in hemodialysis patients. *Lancet* 1992;339:212–213.
21. **Kitano Y *et al.:*** Severe coronary stenosis is an important factor for induction and lengthy persistence of ventricular arrhythmias during and after hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2004;44:328–336.
22. **Parekh RS *et al.:*** Severe coronary stenosis is an important factor for induction and lengthy persistence of ventricular arrhythmias during and after hemodialysis. *Kidney Int* 2008;74: 1335–1342.
23. **Sinha MK, Gaze DC:** Ischemia modified albumin is a sensitive marker of myocardial ischemia after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2003;107:2403–2405.
24. **Pollack C *et al.:*** Ischemia modified albumin is useful in risk stratification of emergency department chest pain patients. *Acad Emerg Med* 2003;10:555–556.
25. **Sharma R *et al.:*** Ischemia–modified albumin predicts mortality in ESRD. *Am J Kidney Dis* 2006;47:493–502.
26. **Patan S *et al.:*** QT interval prolongation, *torsades des pointes* and renal disease. *Int J Cardiol* 2008;130:e71–e73.
27. **Amann K *et al.:*** Cardiac remodeling in experimental renal failure–an immunohistochemical study. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1958–1966.
28. **Covic A *et al.:*** Hemodialysis increases QTc interval but not QTc dispersion in ESRD patients without manifest cardiac disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001;17:2170–2177.
29. **De Bruyne MC *et al.:*** QTc dispersion predicts cardiac mortality in the elderly: the Rotterdam Study. *Circulation* 1998;97:467–472.
30. **Beubien ER, Pylypchuk GB, Akhtar J, Biem HJ:** Value of corrected QT interval dispersion in identifying patients initiating dialysis at increased risk of total and cardiovascular mortality. *Am J Kidney Dis* 2002;39:834–842.
31. **Johnsson M *et al.:*** Elevated temporal QT variability index in patients with chronic renal failure. *Clin Sci* 2004;107:583–588.
32. **Atiga WL *et al.:*** Beat–to–beat repolarization lability identifies patients at risk for sudden cardiac death. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:899–908.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

33. **Parekh RS *et al.:*** The association of sudden cardiac death with inflammation and other traditional risk factors. *Kidney Int* 2008;74:1335–1342.
34. **Ravani P *et al.:*** Asymmetrical dimethylarginine predicts progression to dialysis and death in patients with chronic kidney disease: a competing risks modeling approach. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2449–2455.
35. **Mallamaci F *et al.*,** CREED Investigators: Hyperhomocysteinemia predicts cardiovascular outcomes in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;61:609–614.
36. **Hoffman BF, Feinmark SJ, Guo SD:** Electrophysiologic effects of interactions between activated canine neutrophils and cardiac myocytes. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1997;8:679–687.
37. **Hoffman BF, Guo SD, Feinmark SJ:** Arrhythmias caused by platelet activating factor. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996;7:120–133.
38. **Naghavi M *et al.:*** From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: part II. *Circulation* 2003;108:1772–1778.
39. **Myerburg RJ:** Sudden cardiac death: exploring the limits of our knowledge. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:369–381.
40. **Bleyer AJ, Russell GB, Satko SG:** Sudden and cardiac death rates in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999;55:1553–1559.
41. **Santoro A *et al.:*** Patients with complex arrhythmias during and after hemodialysis suffer from different regimens of potassium removal. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1415–1421.
42. **Howse M, Sastry S, Bell GM:** Changes in the corrected QT interval and corrected QT dispersion during hemodialysis. *Postgrad Med J* 2002;78:273–275.
43. **Block GA, Hulbert–Shearon TE, Levin NW, Port FK:** Association of serum phosphorous and calcium Å~ phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998;31:607–617.
44. **Schwarz U *et al.:*** Morphology of coronary atherosclerotic lesions in patients with endstage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:218–233.
45. **Amann K, Ritz E:** Microvascular disease– the Cinderella of uremic heart disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1493–1503.
46. **Sharma R *et al.:*** Mitral annular calcification predicts mortality and coronary artery disease in end stage renal disease. *Atherosclerosis* 2007;191:348–354.
47. US Renal Data System: Excerpts from the USRD 2005 annual data report. *Am J Kidney Dis* 2005;47(Suppl 1):S1–S286.
48. **Bongartz LG, Cramer MJ, Dorvendans PA *et al.:*** The severe cardiorrenal syndrome: "Guyton revisited". *Eur Heart J* 2005;26(1):11–17.
49. **Remuzzi G, Perico N, Macia M *et al.:*** The role of renin–angiotensin–aldosterone system in the progression of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2005;99:S57–S65.
50. **Glatter KA, Graves SW, Hollenberg NK *et al.:*** Sustained volume expansion and (Na, K) ATPase inhibition in chronic renal failure. *Am J Hypertension* 1994;7(11):1016–1025.
51. **Baylis C:** Nitric oxide deficiency in chronic renal disease. *Eur J Pharmacol* 2004:62(Suppl 13):123–130.
52. **Kamicheva E, Sundsfjord J, Jorde R:** Serum parathyroid hormone levels predict coronary heart disease: the TROMSO study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehab* 2004;11(1):69–74.
53. **Horl MP, Horl WH:** Hemodialysis associated hypertension: Pathophysiology and therapy. *Am J Kidney Dis* 2002;39(2):227–244.
54. **Hou FF, Zhang X, Zhan Gh *et al.:*** Efficacy and safety of benzosepril for advanced chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 2006;354(2):131–140.
55. **Mann JF *et al.:*** Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril–the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001;134(8):629–636.

56. **Brenner BM, Cooper MF, de Zeeuw D *et al.:*** Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345(123): 861–869.
57. **Agodoa LX, Appel I, Balkis GL *et al.:*** Effect of ramipril *vs.* amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: A randomized controlled trial. *JAMA* 2002;285(21):2719–2728.
58. **Mann JF, Yi QL, Sleight P *et al.:*** Serum potassium cardiovascular risk and effects of an ACE inhibitor – results of the HOPE study. *Clin Nephrol* 2005;63(3):181–187.
59. **Chobanian AV, Bakris GL, Black HR *et al.:*** The Seventh Report of the joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: The JNC7 report. *JAMA* 2003;289(19):2560–2572.
60. American Diabetes Association: Clinical practice recommendations. *Diabetes Care* 2005; 28(Suppl 1):S1–S79.
61. **Bakris GL, Williams M, Dworkin L *et al.:*** Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committee Working Group. *Am J Kidney Dis* 2000;36(3):646–661.
62. **Dussol B, Moussi–Frances J, Morange S *et al.:*** A randomized trial of furosemide *vs.* hydroclorothiazide in patients with chronic renal failure and hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(2):349–353.
63. **McMurray JJV, Pitt B, Latini R, Maggioni A, Scott D *et al.:*** Effects of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure. *Circulation* 2008;1: 17–24.
64. **Pimenta E, Oparil S:** Role of aliskiren in cardio–renal protection and use in hypertensive with multiple risk factors. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2009;5:459–464.
65. **Zazxgornik J, Biesenbach G, Anko O *et al.:*** Bilateral nephrectomy the best but often overlooked treatment for refractory hypertension in hemodialysis patients. *Am J Hypertens* 1998;11(11pt1):1364–1370.
66. **Chiffrin EL, Lipman ML, Mann JF:** Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circ Res* 2006;99:1044–1059.
67. **Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM:** Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end–stage renal disease. *Hypertension* 2001;38: 938–942.
68. **Ketteler M, Schlieper G, Floege J:** Calcification and cardiovascular health: new insights into an old phenomenon. *Hypertension* 2006;47:1027–1034.
69. **Ross R:** Atherosclerosis–an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115–126.
70. **Guerin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F:** Arterial stiffening and vascular calcifications in end–stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1014–1021.
71. **Hage FG, Venkataraman R, Zoghbi GJ, Perry GJ:** The scope of coronary heart disease in patients with chronic kidney disease. *J Am Coll of Cardiol* 2009;53:2129–2140.
72. **Bassuk SS, Rifai N, Ridker PM:** High–sensitivity C–reactive protein: clinical importance. *Curr Probl Cardiol* 2004;29:439–493.
73. **Stenvinkel P, Alvestrand A:** Inflammation in end–stage renal disease: sources, consequences, and therapy. *Semin Dial* 2002;15:329–337.
74. **Block GA, Hulbert–Shearon TE, Levin NW, Port FK:** Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998;31:607–617.
75. **Raggi P, Boulay A, Chasan TS *et al.:*** Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end–stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol* 2002;39:695–701.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

76. **Goodan WG, Goldin J, Kuizon BD *et al.:*** Coronary–artery calcification in young adults with end–stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000;342:1478.
77. **Moe SM, Chen NX:** Mechanisms of vascular calcification in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:213–216.
78. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV. Long term management of the recipient transplant. –IV 5.1 Cardiovascular risks. Cardiovascular disease after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(Suppl 4):24–25.
79. **Takahashi H, Ishii H, Aoyama T, Kamoi D, Kasuga H *et al.:*** Association of cardiac valvular calcifications and C–reactive protein with cardiovascular mortality in incident hemodialysis patients: a Japanese cohort study. *Am J Kidney Dis* 2013;61(2):254–261.
80. **Raj Doinic SC, Somiah S, Mani K, Sheeba SD, Shet A:** Valvular dysfunction in uraemia. *Indian J Med Res* 1996;103:98–102.
81. **Jesri A, Braitman LE, Pressman GS:** Severe mitral annular calcification predicts chronic kidney disease. *J Cardiol* 2008;18;128(2):193–196.
82. **Bagli A, Hanslik T, Vaillant JN, Boulard JC, Moulonguet DL *et al.:*** Severe valvular heart disease in patients on chronic dialysis. A five–year multicenter French survey. *Ann Med Intern* 1997;148(8):521–526.
83. **Melchor JL, Gracia C, Orihuela O:** Improvement of mitral dysfunction after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2002;34(1):396–397.
84. **Ganukula SD:** Pericardial disease in renal patients. *Semin Nephrol* 2001;21:52–56.
85. **Alpert MA, Ravenscraft MD:** Pericardial involvement in end–stage renal disease. *Am J Med Sci* 2003;325(4):228–236.
86. **Falagas ME, Giannopoulou KP, Nztiora F, Vardakas KZ:** Daptomycin for endocarditis. A systematic review of the experimental and clinical evidence. *J Antimicrobiol Chemotherapy* 2007;60:719.
87. **Maraj S, Jacobs LE, Maraj R *et al.:*** Bacteremia and infective endocarditis in patients in hemodialysis. *Am J Med Sci* 2004;327(5):242–249.
88. **Kolaison I, Petterssson G:** Current best practices and guidelines. Indications for surgical intervention in infective endocarditis. *Cardiol Clin* 2003;21(2):235–251.
89. **Locatelli F, Covic A, Chazot C *et al.:*** Optimal composition of the dialyzate, with emphasis on its influence on blood pressure. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(4):785–796.
90. **Vidal L, Shavit M, Fraser A *et al.:*** Systematic comparison of four sources of information regarding adjustment of dose for renal function. *BJ* 2005;331(7511):263.

9

Eritema nodoso

Aarón Vázquez Hernández, Adriana E. Anides Fonseca

INTRODUCCIÓN

Las paniculitis son un amplio y heterogéneo grupo de enfermedades caracterizadas por un infiltrado inflamatorio localizado a nivel de la grasa subcutánea o tejido celular subcutáneo, con una incidencia de hasta 2.4 casos anuales por cada 100 000 habitantes en el Reino Unido.[1]

El tipo más frecuente de paniculitis es el eritema nodoso (EN) y corresponde a una paniculitis septal < o tabicada > sin vasculitis (cuadro 9–1).[2] En 1807 fue descrito por primera vez en la literatura inglesa por Robert William, quien acuñó el nombre de eritema nodoso.[3]

El EN se presenta principalmente en mujeres jóvenes de entre 20 y 40 años de edad, pero se ha reportado en todos los grupos etarios.[4]

No se limita a ninguna región geográfica en especial y su incidencia varía entre uno y cinco casos por cada 100 000 habitantes/año, con una frecuencia de 0.38% en la consulta dermatológica.[3,5]

PATOGENIA

Algunas publicaciones reportan que el EN es un proceso reactivo, resultado de la formación de complejos inmunitarios circulantes y su depósito a nivel de vénulas de los septos del tejido conectivo de la grasa subcutánea.[6,7] El EN se acompaña de manifestaciones clínicas de enfermedad del suero, como fiebre, malestar gene-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 9–1. Clasificación de paniculitis

I.	**Paniculitis septal**
	Eritema nodoso
	Enfermedad de Vilanova
II.	**Paniculitis lobular**
	Enfermedad de Weber–Christian
	Síndrome de Rothman–Makakai
	Necrosis subcutánea grasa del recién nacido
	Paniculitis posterior
	Paniculitis enzimática
	1. Pancreática
	2. Deficiencia de α1–antitripsina
	Paniculitis facticia o física
	Paniculitis citofágica
	Síndromes de lipodistrofia
	Paniculitis del tejido conectivo
III.	**Paniculitis mixta (lupus eritematoso)**
IV.	**Paniculitis con vasculitis**
	Vasculitis de pequeños vasos
	Vasculitis de medianos vasos
	Poliarteritis nodosa
	Eritema indurado

ral, mialgias, artralgias y la presencia de infiltrado inflamatorio neutrofílico en los septos del tejido subcutáneo, así como de inmunorreactantes (IgG y C3) durante la fase aguda.[2]

Se puede asociar con enfermedades mediadas por complejos inmunitarios circulantes, como la enfermedad inflamatoria intestinal, el síndrome de derivación *(bypass)* intestinal y la enfermedad de Behçet.[2,8]

También se encuentran leucocitos polimorfonucleares y neutrófilos activados que producen mediadores intermediarios reactivos de oxígeno (ROI) y favorecen la oxidación tisular, lo que promueve la inflamación del tejido. La concentración de estos mediadores se relaciona con la gravedad y probablemente con la cronicidad del cuadro clínico.[8]

En casos de EN asociados a sarcoidosis se encontró una fuerte correlación con el factor de necrosis tumoral alfa II (TNFα II) debido a un polimorfismo en el promotor del gen. De forma similar, esta correlación se presenta también en pacientes con EN sin sarcoidosis en comparación con controles sanos.[9]

En pacientes con EN asociado a sarcoidosis también se encontró la expresión del antígeno de histocompatibilidad HLA–B8.[10]

Cuadro 9–2. Algunas causas de eritema nodoso

Incidencia	Causa
Muy frecuente	Idiopática, infección estreptocócica, micoplasma, tuberculosis. medicamentos, enfermedad intestinal inflamatoria, coccidioidomicosis
Poco frecuente	*Yersinia,* hepatitis B, enfermedad de Behçet, síndrome de Sweet, embarazo
Rara	Brucelosis, sífilis, histoplasmosis, VIH, lepra, otras

CAUSAS

Una gran variedad de factores precipitantes se han ligado a EN. Las infecciones constituyen la causa más frecuente, sobre todo las de vías respiratorias superiores originadas por estreptococo.[5] Otras son la enfermedad inflamatoria intestinal, la sarcoidosis, así como los medicamentos (cuadro 9–2). En 30 a 60% de los casos no se logra demostrar una causa y se consideran idiopáticos.[3–5]

Asimismo, la etiología puede variar según las zonas geográficas y probablemente por la sensibilidad de cada paciente. Por ejemplo, en países europeos las causas más frecuentes son infección por estreptococo, sarcoidosis y casos idiopáticos. En Brasil son las infecciones por estreptococo y otras con menor frecuencia, como histoplasmosis y tuberculosis. Además, pueden originarla diversos medicamentos, como ácido acetilsalicílico, dipirona y anticonceptivos orales.[11] En el Servicio de Dermatología del Centro Médico Nacional "Siglo XXI", IMSS, predominaron los casos idiopáticos y las infecciones de vías respiratorias superiores.[5]

CUADRO CLÍNICO

El EN se caracteriza por la aparición súbita de nódulos subcutáneos eritematosos, dolorosos a la palpación y con aumento de temperatura, de bordes mal limitados, localizados en la cara anterior de las piernas en forma bilateral, y con menor frecuencia en las caras laterales de piernas, muslos y diversas áreas corporales, incluyendo la cara.

Los nódulos involucionan de uno a seis semanas dejando manchas hiperpigmentadas y pueden ser recidivantes. Las lesiones antiguas pueden coexistir con la aparición de nódulos nuevos, de tal forma que puede haber lesiones en diferentes etapas de evolución.[4,12] Las lesiones cutáneas pueden ser precedidas o estar acompañadas, en dos a ocho semanas, de malestar general, cefalea, mialgias, artralgias y fiebre.[13]

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

En algunos casos las lesiones muestran tendencia a la migración o se extienden de manera centrífuga con aclaramiento central, asociado o no a síntomas sistémicos leves. Para algunos autores esto corresponde a una variante de EN, pero también se ha descrito como una entidad independiente denominada eritema nodoso *migrans* o paniculitis migratoria nodular subaguda, y fue descrita por Vilanova y Piñol Aguadé en 1956.[4]

En los niños el eritema nodoso tiene una evolución más corta que en los adultos y la sintomatología general concomitante, como fiebre y artralgias, se presenta en menos de 50% de los casos.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

El estudio histopatológico de la piel es de gran utilidad para el diagnóstico y debe realizarse siempre que sea posible. El eritema nodoso constituye el estereotipo de paniculitis septal sin vasculitis.[14]

Las alteraciones histopatológicas principales se encuentran a nivel del tejido celular subcutáneo; sin embargo, en la dermis superficial y profunda puede presentarse infiltrado inflamatorio por linfocitos con distribución perivascular.[14,15]

De acuerdo con el tiempo de evolución, las lesiones muestran diferentes cambios. En la fase temprana de eritema nodoso hay edema de los septos del panículo adiposo con infiltrado inflamatorio a expensas de linfocitos e histiocitos, con una ligera mezcla de neutrófilos y eosinófilos. A menudo el infiltrado inflamatorio se extiende hacia la periferia de los lóbulos de la grasa subcutánea.[16]

Un marcador histopatológico característico es el granuloma radial de Miescher, que consiste en una agrupación de histiocitos (macrófagos) con distribución radial, que rodea a una estructura estrellada que parece corresponder a un vaso sanguíneo. Se encuentra presente en cualquier fase de evolución del eritema nodoso.[15,16]

En la fase tardía hay ensanchamiento de los septos, fibrosis, ausencia de neutrófilos, y una mayor cantidad de macrófagos; algunos de estos últimos muestran fagocitosis de lípidos, que tiene la apariencia de células espumosas. En esta fase se encuentran granulomas con células gigantes multinucleadas.[16]

Si bien el proceso inflamatorio perivascular es intenso, la ausencia de vasculitis es un dato histopatológico habitual.[14–16]

En la fase crónica es frecuente encontrar granulomas, proliferación vascular con ensanchamiento del endotelio y extravasación de eritrocitos.[16]

La presencia de septos fibrosos engrosados, proliferación vascular y reacción granulomatosa masiva son datos histopatológicos reconocidos en el eritema nodoso migratorio, una entidad diferente. Sin embargo, para algunos autores estas características pueden encontrarse en lesiones crónicas de eritema nodoso.[16]

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Diversos padecimientos se manifiestan como nódulos subcutáneos en las piernas y pueden llegar a ser extremadamente difíciles de diferenciar sólo por clínica del EN, en especial la vasculitis nodular y las lesiones tipo eritema nodoso de la enfermedad de Behçet.

Otros diagnósticos comprenden la poliarteritis nodosa cutánea, la tromboflebitis superficial, el granuloma anular subcutáneo, el eritema nodoso leproso, la paniculitis lobular neutrofílica asociada a artritis reumatoide, la enfermedad de Crohn, la paniculitis traumática, la paniculitis lúpica y la lipodistrofia membranosa.[17]

EVALUACIÓN

El estudio de un paciente con sospecha de EN lleva en dos direcciones:

1. Confirmar el diagnóstico, en donde la edad, el sexo y la topografía son datos orientadores, ya que ocurre principalmente en mujeres entre la tercera y la quinta décadas de la vida, y la afección a la cara anterior de las piernas es una constante. Además, debe realizarse biopsia de las lesiones cutáneas.[2,11]
2. Determinar el origen. Si bien las principales causas de EN varían según la región geográfica, debe preguntarse los siguientes datos: antecedentes de cuadros infecciosos de vías respiratorias, ingesta de fármacos relacionados con EN (anticonceptivos, sulfas, penicilina y colchicina, entre otros), embarazo, enfermedades reumatológicas (lupus eritematoso, enfermedad de Behçet), antecedentes de diarrea y alteraciones del hábito intestinal (enfermedad inflamatoria intestinal), linfadenopatías y visceromegalias (enfermedad de Hodgkin y linfomas), tuberculosis y lepra.[11]

Los estudios de laboratorio deben realizarse de acuerdo con los síntomas y signos del paciente. Una evaluación inicial debe incluir biometría hemática, pruebas de funciones hepática y renal, examen general de orina, antiestreptolisinas y cultivo de expectoración.

También hay que considerar otros estudios que sean necesarios con base en los datos de la historia clínica y las alteraciones de los estudios de laboratorio iniciales si las hubiera.[11]

La radiografía de tórax es de utilidad dada la relación del EN con infecciones crónicas como tuberculosis e histoplasmosis, enfermedades sistémicas como sarcoidosis e incluso neoplasias como linfoma no Hodgkin.[2,11]

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TRATAMIENTO

En general e independientemente de la causa, el reposo y medidas locales como la elevación de las extremidades inferiores, el uso de medias de compresión, la hidratación y la administración de antiinflamatorios no esteroideos mejoran el estado del paciente.[2]

Una vez identificada la causa y tomadas las medidas necesarias para su control o eliminación, el eritema nodoso entra en remisión.

El yoduro de potasio, los corticosteroides orales y el micofenolato de mofetilo son útiles en casos de EN con afección grave o resistentes a tratamientos, o con ambas características.[2,11]

REFERENCIAS

1. **Rojas Villarraga A, Restrepo JF *et al.:*** Paniculitis y eritema nodoso. Un estudio de correlación clínico–biológica. *Rev Col Reumatol* 2006;13(4):253–263.
2. **Patel MJ, Jorizzo JL, Callen JP:** *Dermatological signs of internal diseases.* EUA, Saunders Elsevier, 2009:69–73.
3. **Cox NH, Jorizzo JL, Bourke JF, Savage COS:** *Rook's Textbook of dermatology.* Reino Unido, Wiley–Blackwell, 2010:50.82–50.87.
4. **Bolognia JL, Jorizzo JL, Rapini R:** *Dermatología*. Madrid, Mosby, 2004:1552–1555.
5. **Tapia–Báez M, Vázquez–Hernández A:** *Prevalencia y factores asociados a eritema nodoso en un hospital de alta especialidad de la ciudad de México.* Tesis de posgrado. Hospital de Especialidades CMN SXXI, IMSS, 2010.
6. **Requena L, Sánchez YE.** Panniculitis. Part I. Mostly septal panniculitis. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:163–183.
7. **Mana J, Marcoval J:** Erythema nodosum. *Clin Dermatol* 2007;25:288–294.
8. **Requena L, Sánchez YE:** Erythema nodosum. *Dermatol Clin* 2008;26:425–438.
9. **Labunski S, Posern G, Ludwig S, Kundt G *et al.:*** Tumoral necrosis factor–α promotes polymorphism in erythema nodosum. *Acta Derm Venereol* 2001;81:18–21.
10. **Atanes A, Sánchez JM:** Eritema nudoso. *Rev Esp Reumatol* 1989;16:166–171.
11. **Jacobo Ruvalcaba A, Ortiz RA, Nellen HH *et al.:*** Eritema nodoso. Un abordaje clínico. *Med Int Mex* 2003;19(2):106–111.
12. **Schwartz RA, Nervi SJ:** Erythema nodosum. A sign of systemic disease. *Am Fam Phys* 2007;75:695–670.
13. **García PC, Miranda FJ, González GMA:** Eritema nudoso. *JANO* 2006;1593:31–34.
14. **Wolf K, Goldsmith L, Katz S:** *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.* 7ª ed. Nueva York, McGraw–Hill, 2008:571–573.
15. **Mckee DH, Calonje E, Granter SR:** *Pathology of the skin with clinical correlations.* 3ª ed. Filadelfia, Elsevier Mosby, 2005:344–347.
16. **Elder D, Elenitsas R, Johnson B:** *Lever's Histopathology of the skin*. 9ª ed. Filadelfia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005:521–525.
17. **Won S *et al.:*** Erythema nodosum: Clinicopathologic correlations and their use in differential diagnosis. *Yonsei Med J* 2007;48(4):601–608.

10

Terapia inmunitaria en asma

Víctor Manuel Almeida Arvizu, Juan José Matta Campos

INTRODUCCIÓN

Los objetivos principales en el tratamiento farmacológico del asma son control de la sintomatología, disminución del proceso inflamatorio, retraso del proceso de remodelación y prevención de exacerbaciones.

Los medicamentos disponibles para el tratamiento del asma son de dos categorías: de mantenimiento y de rescate.

Los corticosteroides inhalados o sistémicos bloquean la fase tardía de la respuesta inflamatoria alérgica y disminuyen la hiperactividad de la vía aérea. Dicho efecto se logra también con la inmunoterapia específica con alergenos (ITE), con la que se desarrolla tolerancia inmunitaria a los alergenos específicos y se previenen nuevas sensibilizaciones.

Para pacientes que no respondan de manera favorable al tratamiento recomendado de acuerdo con su gravedad hay disponibles fármacos inmunosupresores e inmunomoduladores, entre ellos:

a. **Metotrexato.** Su uso se evalúa de acuerdo con los posibles beneficios, aunque siempre tomando en cuenta los efectos adversos observados en él.
b. **Anticuerpo monoclonal anti–IgE (omalizumab).** Se recomienda en pacientes mayores de 12 años de edad, con diagnóstico de asma moderada no controlada, grave, potencialmente letal, de origen alérgico comprobado.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

- El tratamiento de mantenimiento (corticosteroides, broncodilatadores de acción prolongada y antagonistas del receptor de leucotrienos), de uso diario y a largo plazo, cuyo efecto antiinflamatorio mantiene bajo control la sintomatología.
- El tratamiento de rescate (beta 2 agonistas inhalados de acción corta y anticolinérgicos), con medicamentos que actúan de forma rápida logrando la broncodilatación y, en consecuencia, el alivio de la sintomatología.
- Los corticosteroides inhalados y los sistémicos bloquean la reacción de fase tardía de la respuesta inflamatoria alérgica y reducen la hiperreactividad de la vía aérea; se les reconoce como la piedra angular en el tratamiento del asma.
- La reacción de fase tardía de la inflamación alérgica también puede ser bloqueada mediante la inmunoterapia específica de alergenos (ITE) como parte del tratamiento; logra una tolerancia inmunitaria al alergeno utilizado y, además, previene nuevas sensibilizaciones.
- Algunos pacientes continúan con la sintomatología a pesar del tratamiento recomendado de acuerdo con su gravedad.
- Inmunosupresores como el metotrexato en pacientes en quienes no se logra el control, a pesar del uso de glucocorticoides inhalados o sistémicos en altas dosis combinados con beta 2 agonistas de acción prolongada.
- La inmunoglobulina intravenosa como inmunomodulador no ha demostrado efecto beneficioso en el asma.
- En terapia biomolecular se ha investigado el uso del anti–TNF alfa (etanercept) para pacientes con asma grave; sin embargo, su aplicación se ha desarrollado en estudios con pocos pacientes y a plazo corto (menos de un año). Es por esta razón que no se aplica de forma cotidiana, mientras no se realicen estudios con más pacientes y por más de un año, para valorar su eficacia, su efectividad, los efectos secundarios, etc.
- El anticuerpo monoclonal anti–IgE (omalizumab) se une a la IgE circulante, reduciendo los niveles de IgE sérica libre. Se recomienda como tratamiento adicional al resto de la medicación en pacientes mayores de 12 años de edad, en asma moderada de difícil control, en asma grave persistente no controlada o potencialmente letal, con niveles de IgE sérica total menores de 700 Ul, y en quienes se haya documentado previamente la participación de la respuesta alérgica como parte de la fisiopatología.

Inmunoterapia específica

La inmunoterapia específica (ITE) ha sido desde hace un siglo una parte primordial del tratamiento del asma de origen alérgico.

La inmunoterapia específica vía subcutánea (ITSC) con aeroalergenos es un tratamiento eficaz en el asma de causa alérgica. Está indicada, con base en la clasificación de gravedad del asma, en el asma leve persistente y en la moderada persistente. Se debe contar con evidencia clínica de que la causa del asma sea alérgica, es decir, que exista sensibilización mediada por IgE a aeroalergenos clínicamente relevantes, lo que se confirma realizando pruebas cutáneas.

La inmunoterapia específica sólo debe considerarse como parte del tratamiento después de un estricto control ambiental y de un adecuado tratamiento de acuerdo con la gravedad,[1] incluyendo los corticosteroides inhalados cuando éstos hayan fallado en el control del asma.

El alergeno se administra en dosis progresivamente mayores a fin de inducir tolerancia inmunitaria, utilizando extractos estandarizados de manera adecuada[2,3] y evitando el uso de mezclas de alergenos no compatibles.[4]

La ITE no está indicada en el tratamiento del asma grave no controlada, no es eficaz y existe riesgo de reacciones adversas importantes,[5,6] por lo que debe ser prescrita por médicos especialistas en alergia e inmunología clínica y administrada en unidades médicas que cuenten con los recursos necesarios ante una eventual reacción adversa.

En una revisión de Cochrane[7] de 75 estudios controlados, aleatorizados de ITE en comparación con placebo, se confirmó la eficacia de la inmunoterapia en el tratamiento del asma al reducir la gravedad de los síntomas, así como la necesidad de medicamentos, y mejorando la hiperreactividad específica y no específica de la vía aérea.

Inmunoterapia sublingual

Con la inmunoterapia sublingual (ITSL) se obtienen efectos similares a la ITSC. Actualmente se cuenta con dos revisiones sobre este tipo de tratamiento en las que se concluyó que se obtienen beneficios porque se reduce de manera significativa la sintomatología bronquial en niños y adolescentes con asma alérgica.[8,9]

Los estudios clínicos que demuestran eficacia clínica han utilizado extractos adecuadamente estandarizados y en dosis mayores a las usadas en la ITSC. No se ha notificado de muertes secundarias al uso de ITSL.

Asimismo, la ITE brinda el mantenimiento de los beneficios clínicos hasta varios años después de haberse suspendido.[10,11] Además, se señala disminución en la incidencia de desarrollo de asma en pacientes con rinoconjuntivitis alérgica secundaria a la exposición a pólenes en tratamiento con ITE,[11,12] evitando el desarrollo de nuevas sensibilizaciones en pacientes monosensibles.[13,14] Se requieren más estudios para establecer si la ITE tiene un papel importante en la profilaxis del asma.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Efectos colaterales

Pueden presentarse reacciones locales y sistémicas secundarias al uso de ITE:

- Las reacciones locales en el sitio de la inyección van desde una pequeña roncha con eritema y prurito hasta una respuesta alérgica tardía acompañada de dolor.
- Los efectos sistémicos incluyen reacción anafiláctica que pone en riesgo la vida del paciente o exacerbaciones graves del asma. Se ha informado de muertes secundarias al uso de ITSC en pacientes con asma grave. Hasta hoy no se cuenta con estudios comparativos que evalúen la relación costo–efectividad de la ITE en contraposición con la farmacoterapia.

Inmunosupresores e inmunomoduladores

Hay pacientes con asma en quienes se requieren altas dosis de glucocorticoides inhalados o sistémicos (o ambos) para mantener un adecuado nivel del control de la sintomatología, y pacientes que con dicha posología no logran un adecuado control, descartándose en todo momento las posibles comorbilidades. En estos casos se dispone de diversas opciones terapéuticas que se utilizarán sólo en pacientes específicos y bajo la supervisión del médico especialista, evaluándose siempre su posible efecto como ahorradores de esteroide contra el riesgo de efectos colaterales importantes.

Metotrexato

Es un antagonista de los folatos con propiedades antiinflamatorias cuyo mecanismo de acción se desconoce; sin embargo, tiene efecto sobre LB4, C5a, quimiotaxis de neutrófilos,[15] lL–1, IL–6 e IL–8.[16] Dos metaanálisis sobre el ahorro de esteroides con metotrexato en dosis bajas dan como resultado poco efecto favorable y sí una frecuencia relativamente alta de efectos adversos como hepatotoxicidad**,** diarrea, dolor abdominal, estomatitis, exantemas e infección pulmonar.[17,18]

Inmunoglobulina intravenosa

Se tiene experiencia limitada con esta modalidad y no se ha demostrado ningún efecto ahorrador de esteroide. Disminuye los niveles séricos de IgE, la reactividad en las pruebas cutáneas, la activación de linfocitos y la producción de IL–2 e IL–4. Sus efectos adversos son: cefalea, náuseas, nefritis intersticial y meningitis aséptica, que por lo general se relacionan con la rapidez de la venoclisis.[19–22]

Macrólidos

Se ha utilizado la troleandomicina en forma conjunta con la metilprednisolona sistémica, con algún pequeño efecto ahorrador de esteroide al mejorar la biodisponibilidad de este último por disminución de su metabolismo. Actualmente no se recomienda su uso.[23]

TERAPIA BIOMOLECULAR

Se pueden mencionar los siguientes medicamentos que forman parte de ella:

- **Receptor soluble de IL–4 (sIL–4R).** Se administra mediante nebulización y se ha informado de disminución en el consumo de esteroides inhalados; sin embargo, este efecto se ha observado en pocos pacientes, por lo que es necesario realizar más estudios multicéntricos y a largo plazo.[24,25]
- **Anti–IL–5 hMoAbs (mepolizumab).** Se ha informado de su uso en un grupo de 24 pacientes con reto previo con alergenos en donde se encontró disminución de eosinófilos en expectoración y disminución de TGF beta en el líquido obtenido del lavado bronquioalveolar, por lo que se concluye que es una interleucina la implicada en la remodelación bronquial. La IL–5 es una de las causas de la remodelación de toda la vía aérea.[24,25] Se necesita contar con más estudios.
- **Receptor soluble de TNF alfa (etanercept).** Se ha señalado que después de su administración se incrementa el requerimiento de metacolina para lograr una caída de FEV1 en 20%.

Actualmente se han valorado otras citocinas para el desarrollo de antagonistas, entre ellas las siguientes:

- **IL–9:** participa en el desarrollo y el acúmulo de las células cebadas a nivel tisular, en la hiperplasia de glándulas mucosas, la eosinofilia en vía aérea y la proteína HGRB en ratones.
- **IL–13:** se asocia a HRB inducida por alergenos y la IL–1, que se encuentran relacionadas con la respuesta alérgica en vía aérea de ratones.

Por su efecto moderador en la respuesta inmunitaria están en estudio la IL–12 y el interferón gamma.[24,25]

Tratamiento anti–IgE

El anticuerpo monoclonal anti–IgE (omalizumab) se administra a pacientes con niveles séricos altos de IgE, y con diagnóstico de asma moderada, asma grave

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

persistente o de difícil control[26] que no logran el control de la sintomatología con el uso de glucocorticoides inhalados y de broncodilatadores de acción prolongada. El control de la enfermedad se manifiesta con la disminución de la gravedad de los síntomas, la disminución del requerimiento de los medicamentos de rescate y una menor cantidad de exacerbaciones.[27,28]

Se requieren más investigaciones para evaluar con certeza la utilidad y la eficacia del anti–IgE en otras enfermedades de causa alérgica.

Diversos estudios usan el anticuerpo monoclonal anti–IgE en pacientes mayores de 12 años de edad[29] que reciben tratamiento con glucocorticoides inhalados u orales, además de beta 2 agonistas de acción prolongada.

Existen referencias de otros estudios que utilizan omalizumab en el asma moderada persistente no controlada;[30] recomiendan el uso de anti–IgE como un tratamiento seguro cuando se añade a los medicamentos antes mencionados.[31–33]

Estudios con omalizumab señalan una disminución de 50% en las hospitalizaciones, de 60% en las visitas a servicios de urgencias y de 40% en exacerbaciones graves, con importante mejoría de los síntomas de vías respiratorias inferiores, así como en las pruebas de función respiratoria y en la calidad de vida del paciente. Además, el omalizumab tiene un importante efecto ahorrador de esteroides.[32,33]

Este medicamento debe ser indicado por el médico especialista en alergia e inmunología clínica, y su administración debe realizarse en un medio hospitalario donde se cuente con los recursos necesarios para el manejo de efectos adversos. Éstos son: cefalea, tos y náuseas, faringitis, urticaria, anafilaxia y exacerbación de la sintomatología del asma.

Las reacciones locales en el sitio de administración junto con presencia de lesión en habón, induración y prurito, por lo general aparecen en los primeros 60 min posteriores a la administración.[30–33]

REFERENCIAS

1. **Bousquet L, Lockey R, Malling HJ, Álvarez Cuesta E, Canonica GW *et al.:*** Allergen immunotherapy therapeutic vaccines for allergic diseases. World Health Organization, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81(5Pt1):401–405.
2. **Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM:** Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta–analysis of randomized controlled trials. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:969–974.
3. **Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM:** Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD 001186.
4. **Adkinson NF Jr, Eggleston PA, Eney D, Goldstein EO, Schuberth KC *et al.:*** A controlled trial of immunotherapy for asthma in allergic children. *N Engl J Med* 1997;336: 324–331.
5. **Bernstein DI, Wanner M, Borish L, Liss GM:** Immunotherapy Committee, American

Academy of Allergy, Asthma and Immunology: Twelve years survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing 1990–2001. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1129–1136.

6. **Moreno C, Cuesta Herranz J, Fernández Tavora L, Álvarez Cuesta E:** Immunotherapy Safety: a prospective multicentric monitoring study of biologically standardized therapeutic vaccines for allergic diseases. *Clin Exp Allergy* 2004;34;527–531.
7. **Calamita Z, Saconato H, Pela AB, Atallah AN:** Efficacy off sublingual immunotherapy in asthma systematic review of randomized–clinical trials using the Cochrane Collaboration method. *Allergy* 2006;61(10):1162–1172.
8. **Olagribel JM, Álvarez–Puebla MJ:** Efficacy of sublingual allergen vaccination for respiratory allergy in children. Conclusions from one meta–analysis. *J Inves Allergol Clin Immunol* 2005;15:9–16.
9. **Penagos M, Passalacqua G, Compalati E, Baena Cagnani CE, Ofrozco S *et al.:*** Meta–analysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age. *Chest* 2008;133:599–609.
10. **Durham SR, Walker SM, Varga EM, Jacobson MR, O'Brien F *et al.:*** Long–term clinical efficacy of grass pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999;341:468–475.
11. **Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S *et al.:*** The PAT investigator group. Specific immunotherapy has long term preventive effect of seasonal and perennial asthma 10 year follow–up on the PAT study. *Allergy* 2007;62:943–948.
12. **Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A *et al.:*** Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT–study). *J Allergy Clin Immunol* 2002;109(2):251–256.
13. **Pajno GB, Barberio G, De Luca F, Marabito L, Parmiani S:** Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six–year follow up study. *Clin Exp Allergy* 2001;31;1392–1397.
14. **Purello D, Ambrosio F, Gangemi S, Merendina RA, Isola S *et al.:*** Prevention of new sensitizations in monosensitized subjects submitted to specific immunotherapy or not. A retrospective study. *Clin Exp Allergy* 2001;31(8):1295–1302.
15. **Suárez CR, Pickett WC, Bell DH, MacClintock DK, Oronsky AL *et al.:*** Effect of low dose methotrexate on neutrophil chemotaxis induced by leukotriene B4 and complement C5a. *J Rheumatol* 1987;14;9–11.
16. **Cronstein BN:** Molecular mechanism of methotrexate action in inflammation. *Inflammation* 1992;16:411–423.
17. **Aaron SD, Dales RE, Pham B:** Management of steroid dependent asthma with methotrexate: a meta–analysis of randomized clinical trials. *Respir Med* 1998;92:1059–1065.
18. **Marin MG:** Low–dose methotrexate spares steroid usage in steroid–dependent asthmatic patients; a meta–analysis. *Chest* 1997;112:29–33.
19. **Randhanwa I, Klaustermayer WB:** Oral corticosteroid–dependent asthma: a 30 years review. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;99(4):291–302.
20. **Jakobsson T, Croner S, Kjellman NI, Pettersson A, Vassella C *et al.:*** Slight steroid–sparing effect of intravenous immunoglobulin in children and adolescents with moderately severe bronchial asthma. *Allergy* 1994;49:413–420.
21. **Kishiyama JL, Valcacer D, Cunningham–Rundles C, Sperber K, Richmond GW *et al.:*** A multicenter, randomized, double blind, placebo–controlled trial of high–dose intravenous immunoglobulin for oral corticosteroid–dependent asthma. *Clin Immunol* 1999;91;126–133.
22. **Salmun LM, Barlan I, Wolf HM, Eibl M, Twarog FJ *et al.:*** Effect of intravenous immunoglobulin on steroid consumption in patients with severe asthma: a double–blind, placebo–controlled, randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:810–815.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

23. **Richeldi L, Ferrara G, Fabbri L, Lasserson T, Gibson P:** Macrolides for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD:002997.
24. **O'Byrne PM:** Cytokines or their antagonists for the treatment of asthma. *Chest* 2006;130: 244–250.
25. **Wagelie SAL, Kavanaugh AF, Wasserman SI:** Biologic therapies for the treatment of asthma. *Clin Chest Med* 2006;27(1):133–147.
26. **Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hebert J *et al.:*** Benefits of Omalizumab as add–on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 Step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005;60 (3):309–316.
27. **Milgrom H, Fick RB Jr, Su JQ, Reimann JD, Bush RK *et al.:*** Treatment of allergic asthma with monoclonal anti IgE antibody rhuMAb–E25 Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341(26):1966–1973.
28. **Busse W, Cowen J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler TA *et al.:*** Omalizumab, anti IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(2);184–190.
29. **Bousquet J, Cabrera P, Berkman N, Buhl R, Holgate S *et al.:*** The effect of treatment with omalizumab, an anti–IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. *Allergy* 2005;60(3):302–308.
30. **Walker S, Monteil M, Phelan K, Lasserson TJ, Walters EH:** Anti–IgE for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD003559.
31. **Bousquet J, Wenzel S, Holgate S, Lumry W, Freeman P *et al.:*** Predicting response to omalizumab, an anti IgE antibody, in patients with allergic asthma. *Chest* 2004;125(4): 1378–1386.
32. **Holgate ST, Chuchalin AG, Hebert J, Lotvall J, Persson GB *et al.:*** Efficacy and safety of a recombinant anti–immunoglobulin E antibody (Omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 2004;34(4):632–638.
33. **Djukanovic R, Wilson SJ, Kraft M, Jarjour NN, Steel M *et al.:*** Effects of treatment with anti–immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. *Am J Resp Crit Care Med* 2004;170(6):583–593.

11

Infecciones en el paciente diabético

Suria Loza Jalil, Arturo Lisker Halpert

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con diabetes son más susceptibles a presentar infecciones que la población general. Las infecciones son responsables de 30% de los episodios de cetoacidosis y la principal causa de una crisis hiperglucémica.

En esta época, con los conocimientos sobre la diabetes, el uso de nuevas insulinas y la disponibilidad de antibióticos de amplio espectro, la tasa de infecciones ha disminuido de 17.6% en la era preinsulina a 8.5% en la era de la insulina. En un estudio realizado en Canadá se calculó que el riesgo de presentar una infección era de 1.21 y el riesgo de muerte atribuible a infección era de 1.9 más en diabéticos que en no diabéticos.[1]

Se ha observado una asociación entre la diabetes y las infecciones siguientes: cistitis y pielonefritis enfisematosa, vulvovaginitis por *Candida,* neumonía, influenza, bronquitis crónica, bacteremia, tuberculosis, mucormicosis, otitis externa y gangrena de Fournier.

¿POR QUÉ LOS DIABÉTICOS SON MÁS SUSCEPTIBLES A LAS INFECCIONES?

La susceptibilidad a las infecciones es multifactorial. Los principales factores son la hiperglucemia y las alteraciones en el sistema inmunitario. La hipergluce-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

mia produce alteraciones en los neutrófilos y macrófagos, por lo que la Organización Mundial de la Salud (OMS) clasificó la diabetes como una enfermedad que causa inmunodeficiencia secundaria.

En los pacientes con diabetes ocurre una alteración en la quimiotaxis, fagocitosis, producción de inmunoglobulinas y complemento. La disminución en la capacidad de destrucción de los polimorfonucleares se asocia con niveles elevados de glucosa, la cual se normaliza en 48 h después de corregir los niveles de azúcar.[2]

Al aumentar la glucosa hay un incremento en la secreción de sialidasa y una reducción en el ácido siálico intracelular, lo que conlleva a una incapacidad de reconocer el objetivo y a una falla en el inicio de la fagocitosis. Por otro lado, el estallido respiratorio (el cual se correlaciona con la destrucción intracelular de microorganismos) se encuentra alterado en los pacientes diabéticos. Todos estos procesos dependen de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH), el cual se genera del metabolismo de la glucosa. La hiperglucemia *per se* reduce la capacidad oxidativa porque hay un incremento del metabolismo de la glucosa por la vía del poliol, depletando el NADPH, el cual es necesario para la generación de radicales libres superóxido. También se ha reportado una disminución en los niveles séricos de inmunoglobulinas IgG e IgA, así como una reducción en la cantidad y la actividad de los componentes del complemento en pacientes diabéticos. Se ha visto una alteración en algunas subpoblaciones de linfocitos T CD4 en pacientes con diabetes tipo 1 y una reducción en la relación sérica de linfocitos CD4/CD8.[3]

Además de todos los aspectos mencionados, la macroangiopatía, la microangiopatía, la neuropatía autonómica y la periférica pueden agravar el proceso. Todo esto puede disminuir la circulación, causar hipoxia, reducción en la absorción de los antibióticos y proliferación bacteriana.

A continuación se presentan algunos de los aspectos más importantes de las infecciones relacionadas estrechamente con la diabetes mellitus.

INFECCIONES DE LAS VÍAS URINARIAS

Diferentes tipos de infecciones de las vías urinarias afectan a los pacientes con diabetes: bacteriuria asintomática, cistitis, pielonefritis, cistitis, pielonefritis enfisematosa y absceso perinéfrico, entre otras.

El patógeno más frecuente es *E. coli.* Otros patógenos frecuentes en diabéticos son *Proteus* spp., *Enterobacter* spp., *Enterococcus faecalis, Klebsiella pneumoniae,* estreptococo del grupo B y otros bacilos gramnegativos. Las especies de *Candida (C. albicans, C. glabrata, C. tropicalis)* son muy frecuentes en los pacientes diabéticos.

Cuadro 11–1. Agentes causales y tratamiento de las infecciones de vías urinarias en diabéticos

Infección	Microorganismo	Antibiótico	Comentarios
Cistitis aguda bacteriana	*E. coli, Proteus* spp.	Trimetoprim, ciprofloxacina, 7 a 14 días	Considerar BLEE si no hay mejoría
Pielonefritis aguda	*E. coli, Proteus* spp.	Ciprofloxacina, cefalosporinas de 3ª generación, Piperacilina/tazobactam, 7 a 14 días	Considerar infección enfisematosa
Pielonefritis enfisematosa	*E. coli, K. pneumoniae*	Mismo que para la pielonefritis aguda	Requiere nefrectomía de urgencia
Absceso perinéfrico	*E. coli* y otros bacilos gramnegativos, *S. aureus* (bacteremia)	Mismo que para la pielonefritis aguda	Drenaje quirúrgico
Cistitis fúngica	*Candida* spp. *(C. albicans, C. glabrata, C. tropicalisa)*	Fluconazol 7 a 14 días	Retirar la sonda urinaria
Pielonefritis y absceso fúngico	*Candida* spp. *(C. albicans, C. glabrata, C. tropicalis)*	Fluconazol o anfotericina 2 a 6 semanas	Drenaje quirúrgico, retiro de la sonda urinaria

El cuadro clínico es el mismo que en otros pacientes. Incluye fiebre, disuria, urgencia, frecuencia urinaria, dolor en flancos y en algunos casos hematuria y neumaturia. A todos los pacientes se les debe realizar un examen general de orina y urocultivo. En caso de pielonefritis se debe solicitar hemocultivos y estudios de imagen (ultrasonido o tomografía computarizada).

El tratamiento inicial incluye hidratación, antibióticos y control metabólico. Se deben evitar los nefrotóxicos en la medida de lo posible. Se sugiere utilizar antibióticos que alcancen niveles altos en tejido renal y en orina, como las fluoroquinolonas, el trimetoprim–sulfametoxazol y la amoxicilina–ácido clavulánico. El tratamiento se recomienda por 7 a 14 días tanto para cistitis como para pielonefritis. En el caso de infección por *Candida* se recomienda iniciar el tratamiento si el paciente tiene síntomas; si tiene sonda urinaria se recomienda cambiarla y repetir el cultivo, y si es positivo hay que iniciar el tratamiento con fluconazol (cuadro 11–1).

Bacteriuria asintomática

La prevalencia de bacteriuria en pacientes diabéticos es 75% mayor que en los no diabéticos y más prevalente en mujeres que en hombres. La prevalencia se in-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

crementa 1.9 veces por cada 10 años de duración de la diabetes. Se considera bacteriuria significativa en mujeres si se encuentra el mismo microorganismo en dos cultivos diferentes con > 10^5 unidades formadoras de colonias por mililitro (UFC/mL), y en hombres un solo cultivo con 10^5 UFC/mL, en ausencia de síntomas (disuria, urgencia, frecuencia).[4]

En un estudio prospectivo de cohorte en mujeres diabéticas con bacteriuria asintomática no se encontraron diferencias a largo plazo en las tasas de infección de las vías urinarias, mortalidad ni progresión renal en quienes habían recibido tratamiento *vs.* quienes no lo habían recibido. Por ello no se recomienda tratar la bacteriuria asintomática en mujeres diabéticas, a menos que estén embarazadas.[5]

Cistitis/cistitis enfisematosa

Los diabéticos tienen una mayor tasa de cistitis que el resto de la población. La cistitis enfisematosa es más frecuente en 49 a 79% en diabéticos que en no diabéticos.

Pielonefritis/pielonefritis enfisematosa

La diabetes incrementa de 20 a 30 veces más la probabilidad de presentar pielonefritis aguda en mujeres menores de 44 años de edad, y de tres a cinco veces más en hombres y mujeres mayores de 45 años.[6] Las complicaciones de la pielonefritis son: necrosis papilar aguda, pielonefritis enfisematosa y absceso renal.

La pielonefritis enfisematosa es una infección formadora de gas del parénquima renal, el tejido perinéfrico y el sistema colector. Se ha reportado que entre 72 y 89% de los casos ocurren en pacientes diabéticos. Se debe a la presencia de organismos que fermentan rápidamente la glucosa y producen dióxido de carbono.

Absceso renal

Los abscesos intrarrenales y perinéfricos son una colección de material supurativo de presentación insidiosa. Cerca de 36% de los pacientes con abscesos renales tienen diabetes. Se recomienda tratamiento quirúrgico.

CANDIDIASIS VULVOVAGINAL

La candidiasis vulvovaginal (CCV) es causada por *C. albicans* (que forma parte de la flora normal de la vagina), pero puede ser causada por otras especies de *Can-*

dida. El diagnóstico se hace clínicamente con los síntomas de prurito, irritación, disuria y dispareunia acompañados de descarga vaginal. Los signos incluyen edema vulvar, eritema, excoriación, fisuras y descarga vaginal blanquecina espesa. Estos signos y síntomas son muy inespecíficos y se pueden confundir con otras infecciones.

Antes de iniciar el tratamiento se debe confirmar el diagnóstico con una preparación húmeda de solución salina e hidróxido de potasio a 10% para demostrar la presencia de hifas o levaduras.

La CCV se puede clasificar en no complicada (90% de los casos) y complicada (10%) con base en la presentación clínica, los hallazgos microbiológicos, los factores del huésped y la respuesta clínica. La CCV complicada se define como una enfermedad recurrente y severa, infección por otras especies de *Candida* diferentes de *C. albicans* y CCV en un huésped inmunosuprimido.

Existen diferentes tratamientos sistémicos y tópicos, con buenos resultados. La CCV no complicada se puede tratar con una sola dosis de fluconazol 150 mg o tratamiento tópico de 3 días. La CCV complicada requiere tratamiento intravaginal por siete días o fluconazol 150 mg cada 72 h, tres dosis.

TUBERCULOSIS PULMONAR

La incidencia de tuberculosis es mayor en los pacientes con diabetes que en el resto de la población. El incremento en la incidencia se explica tanto por reactivación de formas latentes como por infecciones de reciente adquisición. Los resultados de varios estudios han confirmado la predisposición de las personas con diabetes a sufrir tuberculosis activa. La susceptibilidad puede explicarse por defectos en la inmunidad celular causados por hiperglucemia. Sin embargo, la relación entre las dos enfermedades es aún más compleja. La diabetes puede disminuir la respuesta al tratamiento antifímico. También los cambios en el estado nutricional inducidos por el descontrol metabólico crónico son otro posible mecanismo que explique la menor respuesta en la inmunidad celular.

En el año 2001 se presentaron 3.8 millones de casos nuevos de tuberculosis diagnosticados en el mundo y 90% de ellos en países en desarrollo. Las condiciones ambientales (p. ej., hacinamiento, servicios médicos insuficientes, etc.) y de los individuos (p. ej., desnutrición) son las explicaciones tradicionales del predominio de la tuberculosis en estos países.

En México la incidencia se ha mantenido entre 10.69 y 13.87 casos por cada 100 000 habitantes desde 1988, excepto en 2001 y 2002, cuando la tasa fue mayor de 15 casos por cada 100 000 habitantes.[7] En 2004 se encontró en un estudio que la incidencia de tuberculosis se había incrementado a 6.8 veces más en pacientes diabéticos debido tanto a reactivación como a contagio reciente.[8]

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

En los pacientes con diabetes se recomienda realizar un PPD en el momento del diagnóstico; en caso de un resultado positivo (> 10 mm) se debe solicitar una radiografía de tórax para descartar lesiones pulmonares. En ausencia de síntomas y de lesiones pulmonares con un PPD positivo se hace el diagnóstico de tuberculosis latente y el paciente debe recibir tratamiento con isoniazida 300 mg por seis a nueve meses. Si el paciente tiene síntomas se debe solicitar baciloscopias; si se realiza el diagnóstico de tuberculosis pulmonar debe recibir tratamiento completo con isoniazida, pirazinamida, rifampicina y etambutol por dos meses en la fase intensiva y por cuatro meses en la fase de sostén.

MUCORMICOSIS RINOCEREBRAL

Generalidades

La mucormicosis es la tercera micosis invasiva en orden de importancia luego de las causadas por *Candida* sp. y *Aspergillus* sp., con una incidencia anual de 1.7 casos por millón. Son infecciones oportunistas causadas por miembros de los géneros *Rhizopus, Mucor, Absidia* y *Cunninghamella.* La especie *Rhizopus oryzae* es la que más se aísla en las infecciones humanas.

Los mucorales se encuentran en la naturaleza en materiales orgánicos, en el suelo y en el pan. Los mucorales colonizan pero no producen ningún tipo de infección o invasión en inmunocompetentes, a menos que haya un factor que predisponga al huésped, como: uso de esteroides o citotóxicos, falla renal crónica, cetoacidosis diabética, uso de catéteres, terapia con deferoxamina, neoplasias, trasplante de médula ósea y neutropenia grave prolongada.

Los sitios más frecuentes de infección son: senos paranasales (39%), pulmón (24%), piel (19%) y sistema nervioso central (9%). En los diabéticos la manifestación clínica más importante es la mucormicosis rinocerebral.

Patogenia

El hongo crece rápidamente en la naturaleza y forma esporas, las cuales colonizan la mucosa oral, la nariz, los senos paranasales y la garganta. En los diabéticos y en los inmunosuprimidos hay una alteración en los neutrófilos y los macrófagos y una disminución en la fagocitosis por una alteración en la vía del glutatión. Las especies de *Rhizopus* tienen un sistema activo de cetona reductasa que les permite sobrevivir en un medio rico en glucosa y pH ácido, por lo que la hiperglucemia ayuda al crecimiento del hongo y altera la quimiotaxis de los neutrófilos; por ello los pacientes con cetoacidosis diabética son los más afectados.[9]

El hongo ingresa por inhalación de esporas, se replica y las hifas invaden los tejidos y los vasos sanguíneos. Puede haber erosión del hueso de los senos paranasales y de ahí diseminación a la órbita y al cerebro. Es común la invasión de nervios, vasos, cartílago, hueso y meninges, con formación de trombos y disfunción de nervios. La infección avanzada puede causar trombosis del seno cavernoso, las arterias carótidas y la vena yugular.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas de la mucormicosis rinocerebral suelen ser inespecíficos. La presentación más común incluye dolor facial, cefalea, letargo, pérdida de la visión, proptosis y úlcera palatina. El curso clínico de la enfermedad puede progresar de normal a sintomático en 1 semana y de opacificación en los senos a herniación uncal y muerte en pocos días (cuadro 11–2).

Diagnóstico

El diagnóstico de esta micosis requiere que se sospeche de él clínicamente, teniendo en cuenta los factores que predisponen al paciente y las lesiones necróticas de color negro en la región nasal o los senos paranasales, que se presentan por compromiso de los vasos sanguíneos en menos de 50% de los pacientes.

Los estudios de laboratorio son inespecíficos pero pueden mostrar acidosis e hiperglucemia; los hemocultivos son por lo general negativos y el LCR puede mostrar un incremento en la presión de apertura, pleocitosis, proteinorraquia normal o ligeramente elevada, e hipoglucorraquia.

Los estudios de imagen ayudan a confirmar el diagnóstico y a determinar la extensión de la infección. La tomografía evalúa de una manera rápida y efectiva

Cuadro 11–2. Síntomas y signos de la mucormicosis rinocerebral

Síntomas	Signos
Nasales: descarga purulenta, rinorrea, epistaxis, hipoestesia nasal	Nasales: eritema, escara necrótica, inflamación
Oculares: dolor periorbital o retroorbital, diplopía, visión borrosa, amaurosis	Oculares: invasión orbital, celulitis orbital, proptosis, oftalmoplejía, pupila fija, ceguera, nistagmus
SNC: convulsiones, alteración del estado mental, mareo, marcha inestable	SNC: parálisis de los nervios II, III, IV, V, VI y VII, edema cerebral, coma, infartos
Generales: cefalea, náusea, fiebre, letargo	
Faciales: debilidad, entumecimiento, dolor	

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

el compromiso paranasal y ocular, y la resonancia magnética es más sensible para la valoración de los tejidos blandos y las estructuras vasculares, incluso para los estados precoces de invasión y diseminación al sistema nervioso central. Los hallazgos pueden ser engrosamiento de la mucosa, opacificación de los senos, destrucción ósea, trombosis del seno cavernoso, edema cerebral, etc. Ambos estudios se utilizan para el seguimiento y la respuesta al tratamiento.

En el estudio histológico estos organismos se observan como hifas anchas, no tabicadas, ramificadas en ángulo abierto (en torno a los 90°) sobre un tejido con zonas necróticas y hemorragias. En muchas ocasiones el diagnóstico se hace cuando la enfermedad ya está avanzada, o *post mortem.*

Tratamiento

El manejo requiere un diagnóstico rápido y oportuno, corregir los factores predisponentes, practicar la resección y el desbridamiento quirúrgico y administrar la terapia antimicótica, como la anfotericina B liposomal o la anfotericina B, 1 mg/kg/día. Se debe solicitar la determinación de los niveles de potasio y de creatinina por el riesgo de hipokalemia.

El voriconazol no es efectivo *in vitro* contra los mucorales y presenta fallas en el manejo *in vivo.* El posaconazol y el ravuconazol son nuevos azoles que tienen una adecuada acción *in vitro* e *in vivo* contra estos hongos; son bien tolerados y tienen menos efectos adversos.

El tiempo de tratamiento depende de la evolución clínica del paciente y de los hallazgos radiológicos; en algunos casos puede ser tan prolongado como hasta siete meses.

La mucormicosis es una entidad clínica que implica una urgencia médico–quirúrgica, es una infección rápidamente progresiva con una mortalidad de hasta 40% a pesar de un tratamiento correcto. Por esta razón debe ser incluida como una de las principales sospechas diagnósticas en pacientes diabéticos e inmunocomprometidos.

INFECCIONES DE TEJIDOS BLANDOS

Los pacientes diabéticos padecen más infecciones en la piel y en los tejidos blandos que los no diabéticos. De 20 a 40% de los casos de fascitis necrosante y hasta 80% de los casos de gangrena de Fournier ocurren en diabéticos.

La neuropatía sensitiva, la enfermedad vascular aterosclerótica y la hiperglucemia predisponen más a este tipo de infecciones. Otros factores de riesgo inclu-

yen: historia previa de celulitis, edema, enfermedad vascular periférica, tiña y piel seca. Los microorganismos predominantes son el estreptococo del grupo A (EGA) y *S. aureus.*

Fascitis necrosante

Es una infección del tejido subcutáneo que pone en riesgo la vida, con destrucción progresiva de la fascia, la grasa y el músculo. La gangrena de Fournier es una forma de fascitis necrosante localizada en el escroto y el área perineal. El riesgo se incrementa en diabetes, alcoholismo, cáncer, insuficiencia vascular, trasplante de órganos, neutropenia y uso de drogas intravenosas.

La mortalidad y morbilidad general es en 70 a 80% de los casos. La gangrena de Fournier tiene una mortalidad de hasta 75%. Es más frecuente en hombres que en mujeres en una proporción de 2 a 3:1, y la edad promedio de presentación es de 38 a 44 años. La edad promedio de los sobrevivientes es de 35 años.

Fisiopatología

La mayoría de las infecciones necrosantes de los tejidos blandos tienen presentes bacterias anaerobias en combinación con bacterias aerobias gramnegativas. Éstas proliferan en un ambiente de hipoxia local en los tejidos de pacientes con trauma, cirugía reciente o compromiso médico. Los microorganismos proliferan porque los polimorfonucleares disminuyen su función en condiciones de hipoxia. El metabolismo de las bacterias aerobias y anaerobias produce dióxido de carbono, agua, hidrógeno, nitrógeno y metano; estos gases se acumulan en los tejidos.[10]

Las bacterias iniciales en la fascitis necrosante son *S. aureus* y estreptococo hemolítico del grupo A; también se incluyen otros patógenos, como bacteroides, *Clostridium, Peptostreptococcus,* enterobacterias, *Proteus, Pseudomonas* y *Klebsiella.*

Manifestaciones clínicas

La mayoría de los pacientes tienen el antecedente de trauma o cirugía reciente en el área afectada. Típicamente tienen un inicio súbito de dolor e inflamación en el área del trauma o de la cirugía. El dolor puede ser desproporcional a los hallazgos físicos.

La infección se inicia con un área de eritema que rápidamente se disemina en pocas horas; conforme avanza la infección se observa una coloración violácea de la piel que evoluciona a vesículas y bulas. De horas a pocos días el dolor local progresa a anestesia, que es causada por necrosis de las fibras nerviosas a causa

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de trombosis de los vasos subcutáneos. Si el paciente no recibe tratamiento hay involucro secundario de las capas musculares, lo que resulta en miositis o mionecrosis.

Los signos más importantes son: necrosis, secreción purulenta, bulas, dolor severo, producción de gas, edema de los tejidos, fiebre y crepitación en 50% de los casos.

Diagnóstico

El diagnóstico de la fascitis necrosante es clínico, con el hallazgo de los síntomas y signos ya mencionados. Entre los estudios de laboratorio se debe solicitar biometría hemática con diferencial, electrólitos séricos, creatinina, examen general de orina y de gases arteriales. Las radiografías simples de la zona afectada muestran gas en los tejidos subcutáneos. La tomografía y la resonancia magnética muestran la zona de necrosis y el engrosamiento asimétrico de la fascia.

La tinción de Gram de la secreción muestra flora polimicrobiana con bacilos gramnegativos y cocos grampositivos. Los cultivos de piel y tejido no son útiles, ya que las muestras podrían no tener tejido infectado. Lo más apropiado es obtener muestras profundas de tejido en el momento de la debridación para cultivo.

Tratamiento

Los pacientes deben recibir tratamiento quirúrgico agresivo y antibióticos lo más pronto posible en el momento del diagnóstico. Se debe solicitar valoración de los servicios de cirugía e infectología. El tratamiento antibiótico empírico debe cubrir tanto bacterias anaerobias como aerobias. La cobertura antimicrobiana inicial puede ser con metronidazol o clindamicina más una cefalosporina de tercera generación; otra combinación puede ser con gentamicina combinada con clindamicina.

La mortalidad de las infecciones necrosantes es de 30 a 50%; este porcentaje aumenta cuando hay retraso en el tratamiento quirúrgico, edad avanzada o diabetes mellitus. La mortalidad disminuye a entre 9 y 20% cuando los pacientes son tratados con cirugía, antibióticos y oxígeno hiperbárico.

REFERENCIAS

1. **Shah BR, Hux JE:** Quantifying the risk of infectious diseases for people with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:510–513.
2. **Delamaire M, Maugendre D, Moreno M, Le Goff MC, Allannic H *et al.*:** Impaired leucocyte functions in diabetic patients. *Diabet Med* 1997;14:29–34.
3. **Tan JS:** Infectious complications in patients with diabetes mellitus. *Int Diabetes Monitor* 2000;12:1–7.

4. **Kass EH:** Bacteriuria and the diagnosis of infections of the urinary tract. *Arch Int Med* 1997;100:709–714.
5. **Harding GKM, Zhanel GG, Nicolle LE, Cheang M:** Antimicrobial treatment in diabetic women with asymptomatic bacteriuria. Manitoba Diabetes Urinary Tract Infection Study Group. *N Engl J Med* 2002;347:1576–1583.
6. **Nicolle LE, Friesen D, Harding GKM, Roos LL:** Hospitalization for acute pyelonephritis in Manitoba, Canada during the period from 1989–1992: impact of diabetes, pregnancy, and aboriginal origin. *Clin Infect Dis* 1995;22:1051.
7. Secretaría de Salud: *Morbilidad 1984–2002 en México.* Versión en CD.
8. **Ponce de León A, García García ML, García SC *et al.:*** Tuberculosis and diabetes in Southern Mexico. *Diabetes Care* 2004;27(7):1584–1590.
9. **Bouza E, Munoz P, Guinea J:** Mucormycosis: emerging disease. *Clin Microbiol Infect* 2006;12(Suppl 7):7–23.
10. **Sarani B, Strong M, Pascual J, Schwab CW:** Necrotizing fascitis– current concepts and review of the literature. *J Am Coll Surg* 2009;208(2):279–288.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

12

Insuficiencia renal aguda

Silvia Palomo Piñón

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia renal aguda (IRA) es una complicación frecuente del paciente en las unidades de terapia intensiva (UTI); se asocia con una alta mortalidad y se considera un factor independiente del riesgo de muerte. A pesar de su conocido impacto sobre la supervivencia, no hay un consenso para definirla en el paciente críticamente agudo, es por ello que su incidencia varía desde 1 hasta 68%, dependiendo de la población y de los criterios que cada UTI utilice para definirla. Se estima que esta incidencia ha tenido un aumento de 3% por año de 1996 a 2005. Se acepta que la abrupta (horas o semanas) y sostenida disminución en la función renal, con o sin oliguria, es la definición más correcta.[1]

En la actualidad, el acrónimo RIFLE (en inglés) es el método aceptado para clasificarla y se espera que unifique los criterios utilizados en todas las UTI y que se resuelvan algunas preguntas elementales del tema. El acrónimo incluye tres niveles de gravedad y su significado es:

- R = *risk* (riesgo de disfunción renal).
- I = *injury* (daño a los riñones).
- F = *failure* (falla en la función renal).
- L = *loss* (pérdida de la función renal).
- E = *end–stage* (enfermedad renal en etapa final o terminal).

Al igual que en muchas otras definiciones, RIFLE se basa en:

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 12–1. Clasificación RIFLE de la insuficiencia renal aguda

	Criterio: FG	Criterio: VU	Sensibilidad y especificidad
R = riesgo	↑ 1.5 veces CrS o ↓ FG > 25%	< 0.5 mL/kg/h por 6 h	Alta sensibilidad
I = daño	↑ 2 veces CrS o ↓ FG > 50%	< 0.5 mL/kg/h por 12 h	Alta sensibilidad
F = falla	↑ 3 veces CrS o ↓ FG > 75% o CrS ≥ 4 mg/dL con un incremento agudo: > 0.5 mg/dL	< 0.3 mL/kg/h por 24 h o anuria por 12 h	
L = pérdida	IRA persistente = pérdida completa de la función renal por > 4 semanas		Alta especificidad
E = etapa final	Insuficiencia renal por > 3 meses		Alta especificidad

FG: filtración glomerular; VU: volumen urinario; CrS: creatinina sérica.

a. La determinación de la creatinina sérica (CrS) como parámetro para estimar la filtración glomerular (FG).
b. La medición del volumen urinario (VU).

Debido a que la IRA puede presentarse en un paciente con una enfermedad renal (ER) establecida y, además, puede ser oligúrica, el acrónimo incluye las letras "C" y "O" cuando se trata de una ER crónica agudizada (p. ej., RIFLE–F_C) u oligúrica (p. ej., RIFLE–F_O). En pacientes cuyos antecedentes de ER se desconozcan se recomienda hacer un cálculo con las fórmulas convencionales. En el cuadro 12–1 se describen los criterios de esta clasificación.[2,3]

Los factores de riesgo para desarrollar IRA en el sujeto críticamente enfermo son:

a. Enfermedad cardiaca previa.
b. Evento vascular cerebral.
c. Enfermedad pulmonar.
d. Diabetes mellitus.
e. Cáncer.
f. Enfermedades del tejido conjuntivo.
g. ER previa.
h. Alcoholismo.[4]

Existe una urgente necesidad por contar con una definición clara y realizar medidas preventivas y protectoras, ya que el síndrome de la IRA se asocia a una alta mortalidad. El término insuficiencia renal aguda fue cambiado por el de daño renal agudo en el año 2008 (por parte del Registro Español), y es aún objeto de discusión si debe utilizarse "IRA" sólo para pacientes que en presencia de daño re-

Cuadro 12–2. Biomarcadores en daño renal agudo

Daño renal establecido	Diagnóstico temprano	Predictores de mortalidad después del DRA
Cistatina C en suero	Cistatina C en suero	N–acetil–beta–D Glucosaminidasa urinaria
Interleucina 18 urinaria (IL–18)	Lipocalina urinaria asociada a neutrófilo gelatinasa	Molécula urinaria de daño renal (KIM–1)
Molécula urinaria de daño renal (KIM–1)	Interleucina 18 urinaria (IL–18)	Interleucina 18 urinaria (IL–18)
	Glutatión S transferasa Pi Gamma–glutatión S transferasa	

DRA: daño renal agudo.

nal agudo requieran tratamiento sustitutivo de la función renal mediante diálisis.[5] El diagnóstico de daño renal agudo por lo general se basa en los cambios que tiene la CrS, pero éstos representan un marcador insuficiente para estimar el deterioro agudo de la función renal. Actualmente se sabe que hay otros biomarcadores útiles que evidencian mejor el diagnóstico en etapas más tempranas;[6] los más relevantes se describen en el cuadro 12–2. Hay una investigación amplia al respecto y aún se esperan los resultados de los grandes estudios para validarlos.[7]

FISIOPATOLOGÍA[8]

En términos generales se acepta que el daño isquémico y la falta de reperfusión son los mecanismos más importantes, aunque cada caso debe individualizarse. Hasta ahora no ha sido posible prevenir ni tratar universalmente estas dos alteraciones, por lo que la mortalidad no ha declinado. La isquemia y la reperfusión inician cambios en las células del endotelio vascular, en las células del epitelio tubular y en los leucocitos, que resultan en la pérdida de la homeostasis del sistema inmunitario en los riñones. El proceso inflamatorio provoca la muerte de las células del parénquima renal y, en los casos graves, IRA. La respuesta inflamatoria está mediada por dos sistemas diferentes aunque interrelacionados: la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa. La inmunidad innata se activa en etapas muy iniciales del estado inflamatorio o infeccioso en forma de antígenos no específicos y es llevada a cabo por neutrófilos, monocitos/macrófagos, células dendríticas, células asesinas naturales, también llamadas citotóxicas *(natural killer cells),* y células asesinas T *(natural killer T cells).* Por su parte, la inmunidad adaptativa responde a antígenos específicos durante varios días; en esta respuesta participa el proceso de maduración de las células dendríticas, así como antígenos

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de presentación, proliferación y activación de linfocitos CD4 y CD8, además de interacciones entre los linfocitos T y B.

CAUSAS

Aunque se sobrepone la clasificación habitual de las causas, sobre todo la prerrenal y la intrínseca, la siguiente descripción es útil en la práctica clínica. Hay que tomar en cuenta que los pacientes con diabetes mellitus, los adultos mayores y aquellos con ER preexistente tienen un mayor riesgo de padecer IRA en presencia de cualquiera de los siguientes factores:[9]

- Prerrenal. Se caracteriza por una disminución de la perfusión renal, habitualmente a causa de hipovolemia, hipotensión o fármacos, y es por completo reversible una vez que se corrige la causa.
- Renal o intrínseca. Es por lo general el resultado de daño o muerte de la célula tubular debida a una prolongada y posiblemente mal tratada causa prerrenal. A esta entidad se la conoce como necrosis tubular aguda isquémica (NTA) y representa > 50% de los casos. Algunos fármacos también pueden provocar daño tubular directo (NTA nefrotóxica) y se estima que éste sucede en 35% de los casos. La nefritis intersticial aguda (NIA) puede ser la consecuencia de reacciones alérgicas a medicamentos, infecciones y en ocasiones infecciones sistémicas (p. ej., sarcoidosis) y origina 10% de los casos. Los estados inflamatorios fulminantes del glomérulo, como en las vasculitis, son también una causa que requiere diagnóstico y tratamiento urgente. Representan cerca de 5% de los casos.
- Posrenal. La obstrucción al flujo urinario de uno o ambos riñones puede manifestarse desde la uretra hasta la pelvis renal. El tratamiento de la obstrucción suele corregir la IRA. La causa más común es la enfermedad prostática.

EVALUACIÓN CLÍNICA[10]

Debido a sus múltiples causas, para la evaluación de este síndrome es necesario realizar una meticulosa historia clínica, exploración física, análisis general de orina (EGO), recabar en detalle los antecedentes de eventos y el uso de fármacos, así como solicitar, basándose en lo anterior, los estudios de laboratorio y gabinete que sean necesarios. La evaluación clínica de la IRA va encaminada a contestar las siguientes preguntas:

1. ¿Es un evento agudo, crónico agudizado o crónico?
2. ¿Hay obstrucción de las vías urinarias?
3. ¿Hay evidencia de una verdadera hipovolemia o reducción del volumen arterial efectivo?
4. ¿Hay datos de una obstrucción en un vaso mayor?
5. ¿Hay evidencia de enfermedad parenquimatosa renal diferente de la necrosis tubular aguda (NTA)?

Una vez que se haya orientado el diagnóstico, el siguiente paso es poner atención a la diferenciación entre causa prerrenal, causa renal y causa posrenal. El análisis bioquímico de la orina es de gran utilidad y tiene un papel importante en la evaluación inicial del paciente. En el cuadro 12–2 se presentan los datos para hacer el diagnóstico diferencial entre las principales causas de IRA.

Estudios de gabinete

Ultrasonido (US) renal

Es un estudio importante para realizar el diagnóstico diferencial. La obstrucción de las vías urinarias se reconoce fácilmente mediante este método por la dilatación de los cálices, la pelvis y los ureteros (hidronefrosis). Tiene una sensibilidad de 98%, aunque no precisamente en las etapas muy tempranas de la obstrucción (primeras 24 h). También sirve para evaluar el tamaño de los riñones. Un incremento de estos últimos, sin hidronefrosis, puede ocurrir en presencia de glomerulonefritis aguda, enfermedades infiltrativas como el amiloide o las neoplasias, nefropatía diabética y trombosis de las venas renales. El hallazgo de riñones reducidos de tamaño con incremento en la ecogenicidad se presenta en el caso de ER crónica, en donde la correlación con los estudios de laboratorio representa una absoluta certeza de cronicidad. Aun en presencia de riñones disminuidos de tamaño, la posibilidad de una IRA prerrenal o de NTA sobrepuesta siempre deberá ser considerada.

Urografía excretora

Debido a que se cuenta con la ultrasonografía, este estudio es poco indicado en la actualidad, ya que rara vez tiene valor diagnóstico en el síndrome de IRA. Aún más, el uso de material de contraste debe evitarse debido a la neurotoxicidad de estos agentes.

Placa simple de abdomen

Puede demostrar calcificaciones aórticas y de la vasculatura renal, o bien la presencia de litos radioopacos que, por su pequeño tamaño, no se visualicen correc-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

tamente con el US. Por lo tanto, es un estudio obligatorio en todo paciente en quien se sospeche IRA posrenal.

Pielografía

Permite diagnosticar con precisión el sitio exacto de la obstrucción. En la retrógrada, el material de contraste se introduce en la parte distal del uréter mediante cistoscopia. En la anterógrada, el contraste se inyecta en la pelvis renal a través de una punción percutánea. Si hay obstrucción se coloca una prótesis o se realiza nefrostomía para drenaje; por ello, la pielografía puede ser diagnóstica y terapéutica en algunos casos.

Tomografía simple

Tiene un valor diagnóstico comparable al del US, excepto en los casos de obstrucción ureteral, ya que permite delinear el nivel de la obstrucción y definir la presencia de tejido inflamatorio (en la fibrosis retroperitoneal) o de masa tumoral en el retroperitoneo.

Angiografía renal

Está indicada sólo en los casos de oclusión de la arteria renal (por embolia , trombosis o disección de aneurisma) y para realizar intervenciones terapéuticas como trombólisis, angioplastia o colocación de una prótesis. En estos casos la angiorresonancia magnética o la tomografía computarizada en espiral son estudios prioritarios. La angiografía hepática o renal es extremadamente útil para diagnosticar poliarteritis nodosa clásica. En casos muy raros se ha solicitado una venografía renal para confirmar el diagnóstico de trombosis de las venas renales.

Biopsia renal

La biopsia renal no es una herramienta diagnóstica frecuente en estos casos. Está reservada para casos en los que se hayan excluido las causas prerrenal y posrenal y el origen de la IRA intrínseca no esté claro. Este procedimiento es particularmente útil cuando la evaluación clínica, el análisis del sedimento urinario y los estudios de gabinete sugieran un diagnóstico diferente al daño isquémico o tóxico, el cual puede responder a tratamiento específico (p. ej., glomerulonefritis rápidamente progresiva, microangiopatía trombótica y nefritis intersticial aguda alérgica). Debe considerarse también cuando haya evidencia de enfermedades sistémicas como fiebre y anemia no explicadas. Algunas causas raras de IRA (co-

mo mieloma múltiple, nefritis intersticial, endocarditis y crioglobulinemia) pueden diagnosticarse únicamente a través de la biopsia. En pacientes que después de cuatro a seis semanas de NTA no hayan recobrado la función renal deberá realizarse el procedimiento para confirmar la causa, excluir otras causas tratables y determinar el pronóstico. En casos de trasplante renal es un procedimiento esencial y rutinario cuando se trata de distinguir entre NTA isquémica, rechazo agudo y toxicidad por calcineurínicos, ya que tiene implicaciones terapéuticas.

A continuación se describen las causas más frecuentes de este síndrome clínico, haciendo una descripción de los aspectos fisiopatológicos más importantes.

NECROSIS TUBULAR AGUDA

La necrosis tubular aguda (NTA) prerrenal e isquémica es parte del espectro de manifestaciones de la hipoperfusión renal. En consecuencia, la hipovolemia es el mayor factor de riesgo para desarrollarla. La NTA es la causa más común de IRA en las infecciones de vías urinarias, representa > 90% de los casos y pueden originarla diversos factores. La mayor parte de las veces se debe a procesos sépticos, isquémicos y tóxicos que dañan los riñones. Estos procesos pueden presentarse durante una cirugía, sepsis o con exposición a fármacos nefrotóxicos, incluyendo el material de contraste. A pesar de los avances que hay en el conocimiento del cuidado del paciente crítico y de los tratamientos de reemplazo renal, la mortalidad de los pacientes con NTA que requieren tratamiento con diálisis es mayor de 50%.[11] Aunque es un proceso potencialmente reversible, los pacientes fallecen antes de que se recupere la función renal, ya sea por la gravedad de las complicaciones sistémicas que acompañan a la enfermedad original o por las propias complicaciones de la IRA. Si los enfermos sobreviven, se calcula que cerca de 3% de ellos permanecerán en diálisis, 10% tendrán ER avanzada (CrS > 3 mg/dL) y 25% tendrán ER moderada (CrS entre 1.5 y 3 mg/dL). Se ha observado un aumento en la incidencia de los enfermos que no se recuperan: de 3.7% en el año 1984 pasaron a 18.2% en 1995, hecho favorecido por el incremento en el número de pacientes de mayor edad que se hospitalizan en las UTI y que con mucha frecuencia cursan con una ER preexistente.[6] La mayoría de los nefrólogos consideran que los pacientes con un cuadro clínico característico de NTA no requieren biopsia renal. Sin embargo, cuando hay sospecha clínica y no existe una causa prerrenal ni posrenal identificada, deben someterse al procedimiento diagnóstico.[5]

Tratamiento

Debido a que la NTA puede tener varias causas, el tratamiento se divide en dos intervenciones:[10]

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

1. **Medidas preventivas:**
   - **Hipovolemia.** El meticuloso monitoreo del volumen intravascular y la corrección de la hipovolemia reducen la incidencia de NTA. El asegurarse de que la función cardiaca sea correcta y proporcionar el volumen intravascular son las dos maniobras más importantes para el tratamiento de la NTA isquémica, sobre todo después de una cirugía mayor, traumatismos, quemaduras y enfermedades infecciosas como el cólera.
   - **Nefrotoxinas.** Una gran cantidad de nefrotoxinas acompañadas de depleción del volumen intravascular ocasionan NTA. (El tratamiento de la toxicidad por material de contraste se revisa en detalle en el apartado correspondiente.) El uso de diuréticos, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II (ECA) y otros vasodilatadores debe ser cauteloso en pacientes con sospecha de hipovolemia real o enfermedad renovascular, ya que podrían convertir una IRA prerrenal en una isquémica y sensibilizar a dichos pacientes a las acciones de las neurotoxinas. El monitoreo cuidadoso de los niveles de sustancias circulantes parece reducir la incidencia de IRA asociada a aminoglucósidos o ciclosporina A, aunque un tercio de los casos de nefrotoxicidad por aminoglucósidos se presenta incluso en "niveles terapéuticos".
   - **Otros agentes preventivos.** Hay muchos agentes que se utilizan para prevenir la IRA en situaciones clínicas específicas: el alopurinol sirve para limitar la generación de ácido úrico en pacientes con alto riesgo de nefropatía por ácido úrico; sin embargo, hay individuos que desarrollan la enfermedad a pesar de dicho tratamiento, probablemente por las acciones tóxicas directas de los cristales de hipoxantina sobre la función tubular. El forzar la diuresis y alcalinizar la orina puede disminuir el daño renal causado por el ácido úrico, el metotrexato y después de un cuadro de rabdomiólisis. La N–acetilcisteína limita el daño renal inducido por acetaminofén si se administra 24 h antes, y el dimecarprol, un agente quelante, limita la nefrotoxicidad por metales pesados. El etanol inhibe el metabolismo del etilenglicol hacia ácido oxálico y otros metabolitos tóxicos, y el fomepizol inhibe la alcohol deshidrogenasa; ambos son importantes para el tratamiento hemodialítico de urgencia en el tratamiento de esta intoxicación. El manitol y los diuréticos de asa para prevenir la NTA isquémica o neurotóxica fueron ampliamente utilizados en el siglo XX. La hipótesis era que los diuréticos de asa protegían contra la NTA porque incrementaban el flujo sanguíneo renal (a través de una débil acción vasodilatadora), "lavaban" los cilindros intratubulares y disminuían el transporte de iones renales dependientes de ATP, por lo que reducían el consumo de oxígeno. De manera similar, el manitol ejercía un efecto protector porque incrementaba el flujo sanguíneo renal, "lavaba" los cilin-

dros intratubulares, disminuyendo el edema de las células y eliminando radicales libres. Por desgracia estos beneficios no pudieron comprobarse en estudios clínicos controlados y son insuficientes los datos que apoyan el uso de estos agentes, excepto para tratar la hipervolemia.

2. **Medidas específicas:** el tratamiento específico de la NTA radica en las medidas mencionadas para prevenir y tratar las complicaciones urémicas, hasta que el paciente recupere de manera espontánea la función renal. Hay una gran variedad de fármacos que han demostrado su capacidad de atenuar el daño, e incluso para propiciar una recuperación más rápida de una causa isquémica o neurotóxica. Por desgracia ninguno de ellos ha probado reducir la incidencia de NTA o los requerimientos de diálisis, ni la mortalidad de los pacientes con NTA establecida, cuando se aplican en estudios clínicos controlados.
   - **Diuréticos.** La administración de altas dosis de diuréticos intravenosos en pacientes con IRA oligúrica es una práctica común. Aunque la estrategia puede minimizar la sobrecarga de líquidos, no hay evidencia de que cambie la mortalidad o la supervivencia fuera de diálisis. No se dispone de datos suficientes para recomendar la administración rutinaria de manitol a pacientes oligúricos, ya que puede provocar expansión de volumen y edema pulmonar agudo, así como hiponatremia grave debido a un cortocircuito osmótico de agua desde el espacio intracelular hacia el espacio intravascular.
   - **Dopamina.** La dosis renal de dopamina (1 a 3 μg/kg/min) es muy aceptada para el tratamiento de la IRA oligúrica. Se ha demostrado en modelos experimentales que efectivamente incrementa el flujo sanguíneo renal y, con ello, el filtrado glomerular. Sin embargo, los estudios clínicos controlados no han demostrado que prevenga o altere el curso de la NTA isquémica o neurotóxica, y por ello no se recomienda. En el paciente críticamente enfermo, quien por alteraciones metabólicas tiene activación de los receptores dopaminérgicos, hay que considerar que este fármaco es muy tóxico incluso en dosis bajas, ya que induce taquiarritmias, aumento del gasto cardiaco e isquemia miocárdica debido a la sobreactivación de los receptores adrenérgicos alfa (α) o beta (β). Las dosis bajas de dopamina pueden suprimir el centro respiratorio e inducir un cortocircuito arteriovenoso en la circulación pulmonar, lo que exacerba la hipoxemia en pacientes previamente comprometidos.
   - **Otros agentes.** Se ha probado una gran variedad de agentes para prevenir o revertir la NTA: la endotelina–1, el péptido vasoconstrictor más potente encontrado en seres humanos, tiene un papel importante en la vasoconstricción renal que caracteriza a la NTA. El antagonista de su receptor ha dado resultados prometedores, pero requiere probarse en estudios clínicos

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

controlados. El péptido natriurético auricular (ANP), normalmente sintetizado por el músculo cardiaco, incrementa el filtrado glomerular, el flujo sanguíneo renal y la excreción de Na^+ y agua, con lo que en teoría protege contra la NTA isquémica en los modelos experimentales. Su análogo, la anaritida, falló en demostrar algún beneficio sobre la supervivencia y el tiempo de diálisis en una cohorte de pacientes críticamente enfermos.[12]

NECROSIS CORTICAL[10]

Una minoría de pacientes que cursan con el mismo proceso patológico de la NTA desarrollan necrosis cortical aguda. Si la necrosis es extensa, el enfermo no recuperará la función renal. Lo más frecuente es que la necrosis se desarrolle en partes, por lo que hay una recuperación parcial. En los casos de necrosis cortical hay una trombosis microvascular que incluye la necrosis del glomérulo, con extensa muerte del tejido renal. Lo que predice la necrosis cortical no es la magnitud del estado de choque, sino el tipo de choque que se presente. Es muy común durante el embarazo, particularmente después de *abruptio placentae.* La endotoxemia y la coagulación intravascular diseminada son los factores de riesgo más importantes para predecir un cuadro de necrosis cortical, aunque muchos pacientes que tienen este contexto sólo desarrollan NTA. Los niños son más susceptibles que los adultos para presentarla, sobre todo después de cuadros graves de depleción del volumen por gastroenteritis, o en asociación con peritonitis o septicemia. La necrosis cortical también puede presentarse después de una microangiopatía trombótica y mordedura de serpiente en donde el veneno puede ser directamente tóxico o producir sus efectos a través de la hemorragia o la hemólisis intravascular. El diagnóstico se realiza cuando hay retardo en la recuperación de una IRA atribuida a NTA. Las calcificaciones radiográficamente detectadas son un signo inequívoco del proceso. La angiografía contrastada puede mostrar parches en donde la perfusión renal se haya perdido, pero el administrar material de contraste en un riñón que aún no se ha recuperado es un riesgo inaceptable. La biopsia renal puede no revelar dato alguno si el proceso se presentó en parches; se corre el riesgo de tomar un fragmento no afectado. En la práctica clínica usualmente es necesario continuar con el tratamiento de reemplazo renal durante el tiempo que sea necesario hasta valorar si el caso correspondió sólo a un cuadro de NTA o bien al de una necrosis cortical.

RABDOMIÓLISIS[13]

Significa destrucción o desintegración muscular. Es un síndrome clínico caracterizado por rotura del músculo y necrosis, lo que provoca el escape de los constitu-

yentes intracelulares del músculo dentro de la circulación y del líquido extracelular. Esta enfermedad puede cursar asintomática o bien presentarse con un cuadro clínico grave, caracterizado por IRA, alteraciones hidroelectrolíticas, aumentos extremos de creatinfosfocinasa (CPK) y coagulación intravascular diseminada. La causa más común es un traumatismo con aplastamiento muscular. Otras causas incluyen deficiencias enzimáticas, anormalidades electrolíticas, infecciones, fármacos, toxinas y endocrinopatías.

La rabdomiólisis se asocia con mioglobinuria y clínicamente se encuentra orina oscura, mialgias y debilidad. El hallazgo de laboratorio más sensible es aumento de la CPK que, en ausencia de infarto al miocardio o cerebral, puede llegar a valores superiores a 5 000 UI/L.

En general hay una mortalidad variable, que puede ir de 7 a 80%. Entre 10 y 50% de los pacientes con rabdomiólisis presentan IRA; de este porcentaje se calcula que morirán cerca de 20% de los pacientes. Es una enfermedad que aumenta su incidencia cuando hay catástrofes naturales como los terremotos, pero también existen otras condiciones clínicas que deben tomarse en cuenta, entre ellas el uso de cocaína, el ejercicio y la inmovilidad. En EUA las causas más comunes de rabdomiólisis son las relacionadas con los sujetos con problemas emocionales que se intoxican y están sometidos a compresión muscular prolongada, los pacientes adultos que permanecen inmóviles después de un infarto cerebral y aquellos con crisis convulsivas. Además de las catástrofes naturales, los accidentes automovilísticos son otra causa que considerar, así como los sujetos que requieren

Cuadro 12–3. Datos bioquímicos de la orina para el diagnóstico diferencial de la IRA

Bioquímica urinaria	IRA prerrenal [a]	IRA intrínseca[b]
Osmolaridad urinaria (mOsm/kg H_2O)	< 500	< 250
Osmolaridad urinaria en comparación con la plasmática	< 1.5	< 1.1
Densidad urinaria específica	< 1.018	< 1.012
Relación BUNs/CrS	> 20:1	10 a 20:1
Relación BUNu/BUNs	> 8	< 3
Relación CrU/CrS	> 40	< 20
Concentración urinaria de Na^+ (mmol/L)	< 10	>20
Fracción excretada de Na^+ (%)[c*]	< 1	> 1
Índice de falla renal [d*] $U_{na}/U_{cr}/P_{cr}$	< 1	> 1
Sedimento urinario	Cilindros hialinos	Cilindros granulosos

[a] Los parámetros que sugieren falla prerrenal en ocasiones se observan en la necrosis tubular aguda (NTA) no oligúrica, en las glomerulonefritis agudas y en los casos tempranos de obstrucción. [b] Los parámetros que sugieren NTA pueden subinterpretarse en la falla prerrenal del anciano, en aquéllos con ER preexistente y después de la administración de diuréticos. [c] (Na^+ urinario/Na^+ plasmático)/(creatinina urinaria/creatinina plasmática) x 100. [d] Na^+ urinario/(creatinina urinaria/creatinina plasmática) x 100. BUNs: nitrógeno de la urea en sangre; BUNu: nitrógeno de la urea en orina.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

inmovilidad forzada (p. ej., los que están en hospitales psiquiátricos) y los niños después de un abuso. Rara vez se ha informado de los ocasionados por procedimientos quirúrgicos en donde el paciente permanece en una postura forzada, o después del uso prolongado de un torniquete. Hay una gran cantidad de agentes que pueden causar rabdomiólisis. En términos generales, puede causar rabdomiólisis cualquier sustancia que directa o indirectamente altere la producción o el uso de ATP por el músculo esquelético, o que incremente los requerimientos de energía que sobrepasen la producción de ATP. En el cuadro 12–4 se presentan las causas.

Independientemente de la causa, el daño muscular origina una serie de eventos que provocan un escape de los iones de calcio extracelulares dentro del espacio intracelular. El exceso de calcio produce una interacción patológica con la actina y la miosina, y las proteasas celulares se activan dando como resultado destrucción muscular y necrosis de las fibras. Se piensa que el efecto patológico común en este proceso es el incremento en el calcio ionizado citosólico libre, el cual puede iniciar una cascada de efectos y provocar una mayor permeabilidad celular y escape de los capilares. Los mecanismos que afectan a los canales iónicos en las membranas, la actividad de la bomba sodio–potasio y la producción de ATP unen las causas iniciales de la rabdomiólisis con la vía efectora patológica final. Dichos mecanismos se inician por el daño directo causado por toxinas, ejercicio intenso o compresión, o por la falla para proporcionar cantidades adecuadas de ATP después de la isquemia, o por un metabolismo oxidativo defectuoso. En presencia de un músculo dañado, grandes cantidades de potasio, fosfato, mioglobina, CK y urato se escapan hacia la circulación. La mioglobina se precipita en el filtrado glomerular y causa obstrucción tubular, lo que produce la IRA; en este evento participan dos factores cruciales:

1. Hipovolemia.
2. Deshidratación y aciduria.

Por su parte, la proteína hem requiere tres escenarios para ejercer sus efectos tóxicos:

1. Vasoconstricción renal con disminución de la circulación.
2. Formación intraluminal de cilindros.
3. Su propia citotoxicidad directa.

En ausencia de hipovolemia y aciduria, la proteína hem tiene mínimos efectos nefrotóxicos; sin embargo, cuando están presentes producen daño renal por una variedad de mecanismos. Las proteínas hem liberadas producen un efecto sinérgico sobre la vasoconstricción renal que se inició por la hipovolemia y la activación de citocinas. Posiblemente este efecto ocurre por la avidez que en el momen-

Cuadro 12–4. Causas de rabdomiólisis

	Ejemplos
Causas físicas	
Traumatismo y compresión	Daño por aplastamiento Accidentes automovilísticos Confinamiento prolongado sin cambios de posición Tortura física y abusos Cirugía prolongada sin cambios de posición
Oclusión vascular	Embolia Trombosis *in situ* Oclusión vascular durante la cirugía
Estados de choque	
Ejercicio muscular extenuante	Sobredosis de anfetaminas
Excesiva actividad muscular	*Delirium tremens* Epilepsia Actividad física de alto impacto (p. ej., correr distancias largas)
Tétanos	
Exposición eléctrica	Cardioversión Daño por electricidad de alto voltaje Daño por rayo eléctrico
Hipertermia	Ejercicio Hipertermia maligna Síndrome neuroléptico maligno
Sepsis	
Causas no físicas	
Síndromes metabólicos	Deficiencia de carnitina Deficiencia de creatinina–palmitol–transferasa Enfermedad de McArdle (deficiencia de miofosforilasa) Deficiencia de enzimas mitocondriales de cadenas respiratorias Deficiencia de fosfofructocinasa
Toxinas	Metales pesados Venenos de insectos Venenos de serpientes
Fármacos	Antipsicóticos y antidepresivos Sedantes hipnóticos Hipolipemiantes Antihistamínicos Sustancias adictivas Misceláneos (alcohol, anfotericina–B, azatioprina, butirofenonas, ciclosporina A, narcóticos, paracetamol, salicilatos, teofilinas, tiazidas, vasopresina)
Infecciones	Coxaquievirus Malaria *falciparum* Virus del herpes VIH *Legionella* *Salmonella*

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 12–4. Causas de rabdomiólisis (continuación)

	Ejemplos
Causas no físicas	
	Tularemia
Alteraciones electrolíticas	Estados hiperosmóticos Hipernatremia Hipocalcemia Hiponatremia Hipocalemia Hipofosfatemia
Alteraciones endocrinas	Hiperaldosteronismo Hipotiroidismo Cetoacidosis
Enfermedades autoinmunitarias	Poliomielitis Dermatomiositis

to hay por el óxido nítrico (NO), el cual actúa como un mediador vasodilatador, o mediante la activación de los receptores de endotelina con la consecuente formación de radicales libres inducidos por la proteína hem. Al potencial daño de las células tubulares producido por los radicales libres de la proteína hem se agrega una exacerbación de la vasoconstricción y la isquemia renal, mediante la depleción de ATP tubular.

Los cilindros pigmentados son característicos de la IRA en la rabdomiólisis. Son el resultado de la interacción de la proteína de Tamm–Horsfall con la mioglobina, lo que se favorece con un pH bajo. Se ha propuesto que la IRA se produce por la obstrucción tubular causada por un incremento en la presión intraluminal que se opone a la filtración glomerular. Un mecanismo alternativo sugerido es que la precipitación de la proteína hem proporciona una fuente de materiales que pueden generar radicales libres tóxicos. La propensión a formar cilindros está favorecida por el pH ácido, la cantidad de mioglobina filtrada y la disminución del flujo a través del túbulo renal. Los radicales libres debidos a la proteína hem inducen daño oxidativo a la célula tubular que puede evitarse alcalinizando el pH.

Manifestaciones clínicas

Es amplia y puede variar desde incrementos asintomáticos de CPK hasta la triada clásica de mialgias, debilidad y orina oscura. La valoración clínica de un paciente con rabdomiólisis debe incluir tres aspectos: los signos musculosqueléticos, las manifestaciones generales y las complicaciones. Típicamente, la rabdomiólisis se presenta con IRA oligúrica seguida de traumatismo muscular, aunque también hay casos de rabdomiólisis sin IRA; además, se observa un estado de depleción

de volumen por el secuestro de líquidos en el músculo. La presión arterial suele mantenerse estable debido al efecto persistente de la mioglobina sobre el óxido nítrico. El daño muscular puede no ser clínicamente aparente al realizar la exploración física y es posible que tampoco haya dolor muscular. Los músculos afectados confinados a un compartimento rígido presentan edema celular e incremento de la presión intracompartimental, afectando la circulación local. La CPK usualmente es > 10 000 U/mL, aunque estos niveles se correlacionan de forma inadecuada con la gravedad de la IRA. La liberación de otros constituyentes celulares puede producir hiperpotasemia, hiperfosfatemia e hiperuricemia. Hay acidosis láctica como consecuencia del metabolismo anaeróbico del músculo. La orina de color rojo pardo y la tira reactiva positiva para el pigmento hem indican la presencia de mioglobina. No hay hematuria. El hallazgo de mioglobinuria es inespecífico, ya que esta prueba suele ser positiva aun en presencia de daño muscular leve. La $FENa^+$ es usualmente baja debido a la depleción del volumen y la vasoconstricción renal.[10]

SEPSIS

Continúa siendo una causa común de IRA y ocasiona una alta mortalidad.[4] Por sí misma es un indicador de mal pronóstico para el paciente. Se estima que se presenta en alrededor de 10 a 50% de todos los pacientes que ingresan a la UTI. Esto se debe principalmente a mayor edad, mayor comorbilidad, enfermedades más graves (síndrome de disfunción orgánica múltiple) y mayor complejidad en los procedimientos quirúrgicos. En todo paciente con sepsis es necesario hacer la evaluación de la función renal; en dicho estado la homeostasis normal del sistema inmunitario se interrumpe por una compleja tormenta de mediadores inflamatorios causales de los graves daños al organismo.

Existen factores de riesgo para desarrollar IRA en los estados sépticos. Además de los ya mencionados, se describen las enfermedades de origen no quirúrgico como causa de ingreso a la UTI, mayor alteración en los parámetros hemodinámicos, necesidad de ventilación mecánica asistida, uso de aminas vasoactivas, encontrar alteraciones más graves en las pruebas hematológicas, inflamatorias y del equilibrio ácido–base (acidobásico), así como mayor presión venosa central y menor diuresis.[14]

Se conoce muy poco respecto a la fisiopatología de la IRA en la sepsis. La hipoperfusión renal y la isquemia que se presentan después de una necrosis tubular aguda (NTA) son los mecanismos que repetidas veces se han propuesto como los más importantes, aunque se sabe que no pueden aplicarse a todos los casos. Por desgracia, se cuenta con pocos estudios que exploren este aspecto. Entre ellos es

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

importante mencionar el de Christoph Langenberg y col.,[15] quienes sistemáticamente revisaron todos los estudios humanos y experimentales disponibles en la literatura en donde se describiera la histopatología de la IRA en la sepsis. Se encontró que, además de existir muy pocos estudios al respecto, no había un patrón histológico típico. La mayor parte de los estudios mostraron cambios mínimos o moderados en la histología renal, y la presencia de NTA fue de sólo 22% en los seres humanos vivos y de 11% en los estudios *post mortem.* Aunque el estudio tiene sus limitaciones en varios aspectos, deja claro que se requiere mayor precisión para diagnosticar la causa de la IRA en el estado séptico, lo que representa un paso fundamental para entender la fisiopatología y plantear estrategias terapéuticas.

NEFROPATÍA POR MEDIO DE CONTRASTE[16]

Se define como el deterioro agudo de la función renal después de la administración parenteral de medio de contraste en ausencia de alguna otra causa. El deterioro en la función renal se evalúa por el incremento en la concentración de la CrS mayor de 0.5 mg/dL, o bien 25% superior al valor basal. La incidencia es < 2% en pacientes sin factores de riesgo. Esta incidencia llega a 50% en sujetos con ER preexistente y diabetes mellitus, que son los dos factores de riesgo identificados para desarrollarla, además de una edad > 65 años, depleción del volumen intracelular (insuficiencia cardiaca congestiva, cirrosis hepática y síndrome nefrótico), el uso de fármacos como diuréticos, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y fármacos nefrotóxicos, vasculopatías periféricas, anemia, hipercolesterolemia y la exposición a medio de contraste 72 h antes y en gran volumen.

Por lo general la IRA debida a medio de contraste es no oligúrica. La CrS inicia su ascenso habitualmente a las 48 h y alcanza su nivel máximo cuatro o cinco días después de la exposición; se estima que la disminución al valor basal ocurre entre 7 y 10 días. Se espera que 75% de los pacientes recuperen la función renal basal, pero 10% son dependientes de diálisis. Aunque la experiencia clínica sugiere que el uso de material de contraste isoosmolar (como el Iodixanol®) ha disminuido la incidencia de esta complicación, los casos publicados en la literatura indican que pacientes ancianos con deterioro moderado de la función renal permanecen dependientes de diálisis después de la exposición al material de contraste.

Se han propuesto varios mecanismos fisiopatológicos, pero ninguno de ellos explica por completo la patogénesis de la nefropatía por medio de contraste. Estos mecanismos son esencialmente tres, e incluyen:

1. Alteraciones en la microcirculación renal.

2. Alteraciones en la oxigenación de la médula.
3. Citotoxicidad directa relacionada con las propiedades fisicoquímicas e inmunitarias del material de contraste.

La hipótesis más aceptada es que la exacerbación de la hipoxia medular debida a alteraciones hemodinámicas de la microcirculación, con presencia de una respuesta adaptativa inapropiada, provoca el daño tubular y el efecto citotóxico del material de contraste sobre las células tubulares.

TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES DE LA INSUFICIENCIA RENAL AGUDA[10]

Una vez que la IRA se haya establecido es necesario tener controladas las complicaciones ya conocidas. Éstas incluyen el equilibro de líquidos, los niveles de K^+, el equilibrio ácido–base, el estado nutricional, las complicaciones hematológicas y gastrointestinales, las infecciones y otros cambios bioquímicos que se vayan presentando.

Balance de líquidos

La corrección de la hipovolemia es obligatoria en pacientes con IRA. Debe corregirse con soluciones cristaloides o sangre, según sea el caso. Con mucha frecuencia se requiere la colocación de un catéter central para obtener un buen control y evitar el edema agudo pulmonar por sobrecarga de volumen. Después de corregir la hipovolemia es necesario implementar las medidas necesarias para minimizar la hipervolemia. La ingesta de sal y de agua debe ajustarse a las pérdidas (urinaria, gastrointestinal, de sitios de drenaje y pérdidas insensibles). La ingesta de agua puede calcularse entre 500 y 1 000 mL/24 h y la de sodio oral restringido, en 1 a 2 g/24 h. Muchas veces es inevitable tener expansión de volumen en los casos de IRA sostenida, por lo que aparece hipertensión arterial usualmente moderada. En estos casos se recomienda la administración de un diurético de asa (furosemida o bumetanida), que no debe prolongarse debido a sus efectos tóxicos en el oído. No se recomienda utilizar manitol para los pacientes con datos de sobrehidratación porque precipita el edema pulmonar, ni siquiera en dosis bajas, con base en lo antes comentado.

Hiperpotasemia

Es inevitable en el sujeto oligúrico y es la complicación más urgente de resolver porque pone en riesgo la vida del paciente, sobre todo cuando hay traducción

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

electrocardiográfica o se encuentran niveles por arriba de 6.5 mmOsm/L. En los casos de hiperpotasemia leve (> 6.5 mmOsm/L) se implementa la restricción oral de potasio, los diuréticos de asa o las resinas de intercambio iónico. En presencia de anormalidades electrocardiográficas se utiliza gluconato o cloruro de calcio para antagonizar los efectos cardiacos y neuromusculares de la hiperpotasemia. El gluconato de calcio no disminuye los niveles de K^+, pero sí protege contra las arritmias cardiacas. La administración de insulina y glucosa intravenosa regresa al K^+ al interior de las células durante 30 a 60 min, y es útil temporalmente; mientras tanto, los niveles de K^+ del cuerpo se disminuyen con el uso de diuréticos de asa o diálisis. El bicarbonato de sodio también promueve el ingreso del K^+ al interior de la célula (1 a 2 h); muy a menudo se administra con insulina y dextrosa, en particular en pacientes acidóticos. Tanto el bicarbonato de sodio como las resinas de intercambio iónico representan una carga de sodio para el paciente oligúrico y pueden exacerbar un estado de hipervolemia. La diálisis en cualquiera de sus modalidades es el siguiente paso para todos aquellos casos en los que las medidas previas no sean efectivas, teniendo cuidado de no provocar hipopotasemia.

Equilibrio ácido–base

La acidosis metabólica no requiere tratamiento a menos que el bicarbonato sérico y el pH disminuyan por debajo de 15 mmol/L y 7.2, respectivamente. La acidosis se corrige con la administración de bicarbonato de sodio, ya sea oral o intravenoso, hasta que la concentración sérica se encuentre en 15 a 20 mmol/L, y debe corregirse basándose en la fórmula convencional a fin de prevenir consecuencias graves, como la acidificación paradójica del líquido cefalorraquídeo y la acidosis láctica. La corrección intensiva de la acidosis metabólica puede provocar alcalosis metabólica, hipocalcemia, hipopotasemia, sobrecarga de volumen y edema pulmonar. Otras alteraciones menos frecuentes del equilibrio ácido–base que pueden ser ocasionadas por problemas pulmonares o gastrointestinales son la acidosis y la alcalosis respiratoria, así como la alcalosis metabólica debida a pérdidas gástricas por el vómito y las sondas nasogástricas.

Estado nutricional

El objetivo del tratamiento nutricional es proveer las suficientes calorías para evitar el catabolismo proteínico y la cetoacidosis por desnutrición, al mismo tiempo que minimizar la generación de desechos de nitrógeno que precipitan el síndrome urémico. Esto se obtiene tradicionalmente restringiendo a entre 0.8 y 1.0 g/kg/día la ingesta de proteínas de alto valor biológico antes de la diálisis y proporcio-

nando la mayor cantidad de calorías en forma de carbohidratos (3 a 5 g/kg/día). Es aconsejable dar una mayor cantidad de proteínas a los pacientes catabólicos o a aquellos en quienes se espera una fase de mantenimiento prolongada, incluso si con ello se precipita la necesidad de diálisis. El tratamiento nutricional es más fácil en los pacientes no oligúricos y después de que se haya iniciado la diálisis. La hiperalimentación parenteral vigorosa parece mejorar el pronóstico de los pacientes con IRA, pero todavía no se ha demostrado ningún beneficio.

Complicaciones hematológicas

La anemia requiere la transfusión de eritrocitos en pacientes con hemorragia. No se recomienda utilizar la eritropoyetina (EPOH) en la IRA por su acción retardada, así como por la resistencia de la médula espinal en el paciente críticamente enfermo. Si la diátesis hemorrágica representa un problema, puede utilizarse desmopresina, tratamiento con estrógenos o diálisis, según sea el caso.

Complicaciones gastrointestinales

Los pacientes con IRA tienen una incidencia incrementada de hemorragia gastrointestinal causada por erosiones y úlceras por estrés. El uso de antagonistas de los receptores H_2 para histamina y los inhibidores de la bomba de protones están indicados si el paciente se encuentra intubado o presenta una coagulopatía recurrente. Los antiácidos a base de aluminio y magnesio no deben utilizarse durante tiempo prolongado, ya que ambos cationes podrían acumularse en niveles tóxicos.

Infecciones

Se requiere una alta sospecha de infección para utilizar antibióticos de amplio espectro mientras se identifica el microorganismo específico. Se recomienda un cuidado meticuloso en los catéteres centrales y periféricos, las sondas urinarias y cualquier otro sitio invadido. No se recomiendan los antibióticos profilácticos porque no han demostrado reducir la incidencia de infecciones y favorecen la resistencia bacteriana.

TRATAMIENTO SUSTITUTIVO CON DIÁLISIS

El objetivo principal de los tratamientos sustitutivos de la función renal es mantener al paciente vivo mientras se recupera de la IRA.[10] A pesar de que hay un considerable desarrollo en el conocimiento y el desarrollo del tratamiento sustitutivo, la mortalidad de pacientes con IRA que requieren tratamiento dialítico continúa

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

siendo > 50%.[17] Las indicaciones de cómo y cuándo iniciarlo dependen del juicio médico. No hay un consenso en relación a la dosis de diálisis, ya que el KT/V no ha sido validado para definir dicha dosis en el paciente críticamente enfermo; a pesar de esta observación, aún sigue siendo útil en la práctica clínica.[4]

Las indicaciones clásicas para iniciar la diálisis, que por lo general se aplican a los pacientes con IRC, son las siguientes:

a. Edema pulmonar resistente al uso de diuréticos.
b. Hiperpotasemia y acidosis metabólica refractaria al tratamiento médico.
c. Complicaciones de la uremia (pericarditis, encefalopatía y hemorragia).
d. Intoxicaciones por sustancias dializables (litio, alcoholes tóxicos y salicilatos).

En el caso del paciente críticamente agudo estas indicaciones tienden a ser más estrictas. En las UTI los tipos de diálisis en la IRA son: diálisis peritoneal (DP), hemodiálisis intermitente (HDI) y tratamientos de reemplazo renal continuo (TRRC). A continuación se revisan los aspectos más relevantes de cada una de ellas.

Diálisis peritoneal

La DP es muy efectiva en pacientes con una IR establecida y no representa desventaja alguna para la supervivencia cuando se la compara con la hemodiálisis. Es especialmente útil en niños en quienes los accesos vasculares puedan ser difíciles de conservar. En adultos no es una modalidad que se utilice con frecuencia en la UTI, ya que tiene varias consideraciones:

a. La colocación de un catéter de Tenckhoff, lo cual representa un procedimiento quirúrgico para el paciente.
b. Hay una baja depuración de solutos en los estados hipercatabólicos.
c. Incrementa la restricción pulmonar debido a la expansión de la cavidad peritoneal.
d. No es útil en los enfermos posoperados del abdomen o que requieran drenaje abdominal.

Hemodiálisis intermitente

Por lo general se prescriben de 3 a 6 h por cada tratamiento y se adecúa de acuerdo con las necesidades del paciente. La diálisis diaria intermitente de baja eficiencia

(DDIBE) y la diálisis diaria extendida (DDE) son modalidades de la HDI; duran un tiempo promedio de 8 a 12 h a bajos flujos, con lo que se eliminan más despacio los solutos y gradualmente el volumen. La DDIBE se asocia con menor estabilidad hemodinámica que en la HDI y con buen control de los solutos. Tiene varias ventajas en relación a la TRRC (menor costo y al parecer un pronóstico semejante), aunque ninguna de las modalidades se ha investigado en algún estudio clínico controlado.

TRATAMIENTO DE REEMPLAZO RENAL CONTINUO

Este término se refiere a las técnicas de purificación de la sangre que difieren entre sí por el mecanismo del transporte de solutos, el tipo de membrana, la presencia o ausencia de solución de diálisis, y el tipo de acceso vascular. Esta modalidad terapéutica proporciona al paciente una depuración de solutos más lenta por unidad de tiempo. La depuración de los solutos en el TRCC puede ser por convección (hemofiltración: hemofiltración venovenosa continua), difusión (hemodiálisis: moléculas de pequeño peso molecular como la urea, la creatinina y el potasio; hemodiálisis venovenosa continua) o por la combinación de ambas (hemodiafiltración: sustancias de peso molecular mediano o grande: hemodiafiltración venovenosa continua). La hemodiafiltración permite eliminar sustancias de cualquier peso molecular, incluso en pacientes que se encuentren hemodinámicamente inestables.

La elección del tipo de procedimiento depende de varios factores: disponibilidad de los equipos, costos, experiencia del personal, estabilidad hemodinámica y el propósito para el cual se haya prescrito (eliminación de líquido o depuración de solutos). El momento en el que debe iniciarse el tratamiento de reemplazo renal debe apegarse a las indicaciones que existan para un paciente con IRC. La dosis de diálisis debe basarse en el modelo cinético de la urea (MCU), ya que los valores de urea y creatinina por sí solos son difíciles de interpretar en un paciente críticamente agudo. Este modelo es comúnmente llamado Kt/V, en donde K es la depuración de la sustancia, t es el tiempo de duración de la diálisis y V es el volumen de distribución de la urea. Las limitaciones de este método en el paciente críticamente agudo son el estado hipercatabólico en el que se encuentren y la alta variabilidad de la volemia. Ambas situaciones alteran las condiciones implícitas en el MCU. El Kt/V mínimo sugerido para un tratamiento de tres veces por semana es de 1.2, aunque no hay consenso para el paciente agudo.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

REFERENCIAS

1. **Hoste EAJ, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC *et al.*:** RIFLE criteria

for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Critical Care* 2006;10:R73.

2. **Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P y ADQI Workgroups:** Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical Care* 2004;8:R204–R212.
3. **Cruz DN, Ronco C:** Acute kidney injury in the intensive care unit: current trends in incidence and outcome. *Critical Care* 2007;11:149.
4. **Ricci Z, Ronco C:** Year in review 2005: Critical Care – nephrology. *Critical Care* 2006;10: 226.
5. **López Gómez JM, Rivera F,** Spanish Registry of Glomerulonephritis: Renal biopsy findings in acute renal failure in the cohort of patients in the Spanish Registry of Glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:674–681.
6. **Coca SG, Yalavarthy R, Concato J, Parikh CR:** Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: systematic review. *Kidney Int* 2008;73(9):1008–1016.
7. **Trof RJ, Di Maggio F, Leemreis J, Groeneveld AB:** Biomarkers of acute renal injury and renal failure. *Shock* 2006;26(3):245–253.
8. **Kinsey GR, Li L, Okusa MD:** Inflammation in acute kidney injury. *Nephron Exp Nephrol* 2008;109(4):e102–e107.
9. **Fry AC, Farrington K:** Management of acute renal failure. *Postgrad Med J* 2006;82:106–116.
10. **Kieran N, Brady HR:** Clinical evaluation, management and outcome. En: Johnson RJ, Feehally J (eds.): *Comprehensive clinical nephrology*. 2ª ed. Edimburgo, Mosby, 2003:183–206.
11. **Helmut Schiffl:** Renal recovery from acute tubular necrosis requiring renal replacement therapy: a prospective study in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21: 1248–1252.
12. **Allgren RL, Marbury TC, Rahman SN:** Anaritide in acute tubular necrosis. *N Engl J Med* 1997;336:828–834.
13. **Huerta–Alardín AL, Varon J, Marik PE:** Bench–to–bedside review: Rhabdomyolysis–an overview for clinicians. *Critical Care* 2005;9:158–169.
14. **Bagshaw AM, George C, Bellomo R** para el ANZICS Database Management Committee: Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. *Critical Care* 2008;12:R47.
15. **Langenberg C, Bagshaw SM, May CN, Bellomo R:** The histopathology of septic acute kidney injury: a systematic review. *Critical Care* 2008;12:R38.
16. **Efstratiadis G, Pateinakis P, Tambakoudis G, Pantzaki A, Economidou D *et al.:*** Contrast media–induced nephropathy: case report and review of the literature focusing on pathogenesis. *Hippokratia* 2008;12(1):87–93.
17. **Pannu N, Gibney N:** Renal replacement therapy in the intensive care unit. *Ther Clin Risk Manag* 2005;1(2):141–150.

13

Influenza tipo A H1N1 en el Hospital de Especialidades del CMN "Siglo XXI"

Guillermo Flores Padilla, Fernando Lozano Patiño, Maura Noyola García, Haiko Nellen Hummel, Juan Oswaldo Talavera Piña, Julián Malcolm MacGregor Cooch, Berenice García Guzmán, Juan Carlos Anda

INTRODUCCIÓN

En 2009 México vivió un aumento de los casos de influenza estacional, además de brotes similares a la influenza en distintos estados del país. El 23 de abril de ese mismo año las autoridades de salud anunciaron la aparición de un virus nuevo: el de la influenza A H1N1.

Para conocer las características de la enfermedad se realizó una encuesta transversal analítica en pacientes ingresados al Servicio de Medicina Interna (Hospital de Especialidades CMN "Siglo XXI", del Instituto Mexicano del Seguro Social [IMSS]) de abril a diciembre de 2009, con diagnóstico de probable neumonía por influenza A H1N1. Las variables evaluadas fueron clínicas y de laboratorio. La comparación entre los grupos se hizo mediante la prueba chi cuadrada para variables nominales y ordinales, así como con la *t* de Student para las medias. Se consideró significativa una p = 0.05.

De un total de 72 pacientes analizados, 44 (61.1%) fueron positivos a influenza y el antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se encontró en 6 de éstos. En lo que respecta a los datos clínicos de los pacientes con influenza, positivo *vs.* negativo, se observó: fiebre 38 (66.7%) *vs.* 19 (33.3%), respectivamente (p = 0.059); tos 35 (38.6%) *vs.* 16 (31.4%) (p = 0.041); cefalea 35 (72.9%) *vs.* 13 (27.1%) (p = 0.004); dolor ocular 18 (81.8%) *vs.* 4 (18.2%) (p = 0.017); disnea 30 (78.9%) *vs.* 8 (21.1%) (p = 0.001); artralgias 17 (85.0%) *vs.* 3 (15%) (p = 0.007); mialgias 22 (81.5%) *vs.* 5 (18.5%) (p = 0.006).

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

En los datos de laboratorio de los pacientes con influenza, negativo *vs.* positivo, se observó: albúmina con una media de 3.42 mg/dL ± 0.72 *vs.* 3.7 mg/dL ± 0.53, respectivamente (p = 0.055); TGO con una media de 96.15 UI ± 232.64 *vs.* 41.63 UI ± 33.18 (p = 0.013); TGP con una media de 113.05 UI ± 301.06 *vs.* 34.51 UI ± 21.86 (p = 0.009); PH con una media de 7.39 ± 0.08 *vs.* 7.39 ± 0.05 (p = 0.069), CO_2T con una media de 19.35 ± 3.91 *vs.* 21.08 ± 7.21 (p = 0.037); Tp con una media de 20.86 seg ± 21.79 *vs.* 14.49 seg ± 1.43 (p = 0.009); TTpa con una media de 36.37 seg ± 12.89 *vs.* 31.00 seg ± 3.15 (p = 0.033).

La EPOC fue el antecedente más importante en la presencia de la influenza. Otras variables (como fiebre, tos, cefalea, dolor ocular, disnea, artralgia y mialgias) se encontraron con mayor frecuencia en el grupo de la influenza, así como albúmina, transaminasas y CO_2T (CO_2 total).

ANTECEDENTES

La influenza es altamente contagiosa y una de las enfermedades infecciosas que cada año producen en todo el mundo una alta tasa de morbilidad y mortalidad respecto al número de epidemias que se han producido a lo largo de la historia.[1,2]

La mayoría de las personas infectadas con el virus de la influenza presentan una enfermedad autolimitada, no complicada, caracterizada por fiebre y síntomas respiratorios, o que incluso puede cursar de forma asintomática.[3] Sin embargo, la enfermedad grave y sus complicaciones (hospitalización y muerte) se pueden presentar en adultos mayores, personas con enfermedades subyacentes como las cardiacas y pulmonares, diabetes e inmunosupresión, así como en jóvenes previamente sanos.[4] El inicio del tratamiento antiviral de forma temprana puede reducir la gravedad, la duración de los síntomas, el número de hospitalizaciones y de complicaciones (otitis media, bronquitis y neumonía), y también reducir el uso de antibióticos y la mortalidad en las poblaciones de alto riesgo.[4,5]

EPIDEMIOLOGÍA

La vigilancia de la influenza se realiza desde 1947, año en que se estableció la Red Mundial de Vigilancia Epidemiológica. En la actualidad dicha red está integrada por 125 instituciones de 96 países.[6]

La Organización Mundial de la Salud (OMS) desarrolla cada año una vacuna contra la influenza estacional con el propósito de vigilar la existencia de un nuevo virus de influenza con potencial pandémico.[2] En 1997 en países del Sureste asiá-

tico empezaron a presentarse casos de influenza humana producidos por el virus tipo A (H5N1) de origen aviar, con una mortalidad muy alta; por ello la amenaza de una pandemia ha existido desde entonces.[7]

A finales del siglo XX se notificó en el Sureste asiático de nuevos casos de influenza tipo A H5N1 de origen aviar, la cual causó una alta mortalidad; por consiguiente, la OMS y la Organización Panamericana en Salud (OPS) han apoyado a los países para fortalecer sus sistemas de vigilancia epidemiológica y formular planes nacionales de respuesta ante una posible pandemia.[8]

Como ya se mencionó, a principios de abril de 2009 ocurrieron en México dos hechos fuera de lo común: por una parte se incrementó el número de hospitalizaciones y defunciones por neumonía grave, y por otra, aumentó el número de casos probables de influenza que las autoridades de salud interpretaron como "un desplazamiento del número mayor de casos estacional hacia el inicio del periodo primaveral, debido a una prolongación en el tiempo de transmisión".[9] Para el 11 de abril ya se habían contabilizado 14 casos de influenza en el país, tres veces más que en el mismo periodo en 2008.[7,8]

De marzo a mayo de 2009 se avisó de tres casos de influenza en los estados de Veracruz, Tlaxcala y San Luis Potosí. Esta información y la notificación de un caso de neumonía atípica sospechoso de influenza en el estado de Oaxaca despertaron la alerta epidemiológica el 17 de abril.[10]

El 17 de abril los *Centers for Disease Control and Prevention* y el *California Department of Public Health* identificaron una nueva cepa de virus, tipificado como tipo A (H1N1), en dos pacientes pediátricos residentes del condado de San Diego, California (en la frontera con México).[9] El 23 de abril de 2009 la Secretaría de Salud de México comunicó a la OPS de varios casos confirmados de enfermedad respiratoria grave debida a infección por virus de la gripe tipo A (H1N1) de origen porcino (S–OIV), incluyendo las muestras provenientes de los estados de Oaxaca y Veracruz.[10,11] La secuencia genética reveló que los pacientes estaban infectados con la misma cepa identificada en los dos niños diagnosticados en California.[9]

Ese mismo día la OMS calificó este brote epidémico como un nuevo virus de la influenza tipo A H1N1, además de catalogar el brote como urgencia de salud pública de importancia internacional. Dos días después, el 27 de abril, la OMS elevó el nivel de alerta pandémica a fase 4, tras identificar una transmisión interhumana capaz de causar brotes a nivel comunitario; posteriormente, el 29 de abril lo elevó a fase 5 después de verificar la difusión interhumana del virus en al menos dos países de una región de la OMS[10] y a partir del 11 de junio se elevó a fase 6 o fase de pandemia.[2]

Para el 24 de septiembre ya se había registrado un total de 305 casos graves de infección por el virus de la influenza H1N1 en México, 137 de los cuales ingresaron a unidades de cuidados intensivos.[5]

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

En España hasta el 23 de septiembre ya se había informado de 36 personas fallecidas a causa de la influenza porcina; 19 de ellas eran mujeres (52.8%) y la edad media de los casos era de 41.64 años, con una mediana de 35.5 años y un rango de 10 a 85 años.[12]

El 27 de septiembre de 2009, a nivel mundial, se sabía de más de 4 100 muertes asociadas con la pandemia; 3 020 de éstas habían ocurrido en el continente americano (en EUA, México, Argentina, Brasil y Canadá). México tuvo uno de los registros de muertes más altos, con 163 casos; 63 fueron notificados por el IMSS).[13–16]

Los casos informados del 24 de marzo al 24 de abril de 2009 por el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER), en México, correspondían a pacientes de 13 a 47 años de edad.[3]

En México del 18 de marzo al 1 de junio de 2009 se señalaron 5 029 casos, 97 de los cuales fueron casos de muertes documentadas; el 30 de agosto ya había más de 116 046 casos con 2 234 muertes en todo el continente americano, y en todo el mundo 277 607 casos documentados y al menos 3 205 muertes.[12]

Llamaba la atención que los grupos más afectados fueran de personas de 5 a 14 años y de 25 a 44 años de edad, pero esto se atribuyó inicialmente a la susceptibilidad de estos grupos, que no se habían vacunado por tratarse de grupos no considerados prioritarios para la vacunación contra la influenza.[3]

Sin embargo, una vez confirmados los casos de nueva influenza porcina, la distribución de los casos graves por grupos de edad, tanto en el hemisferio norte como en el sur, fue similar; aunque hubo discrepancias respecto a lo observado en las epidemias de gripe estacional, ya que estas últimas son más frecuentes en niños menores de dos años y en personas de 65 años de edad o más. Por el contrario, gran parte de los casos graves de infección por influenza tipo A H1N1 se han presentado en personas jóvenes (35 a 45 años).[7,12,13]

La tasa de transmisibilidad de la epidemia en México fue de 1.2%, y la tasa de mortalidad específica para la enfermedad estimada fue de 0.4%; sin embargo, una nueva visión de nuevos datos obtenidos revela rangos de mortalidad de 0.20 a 1.23%, con tasas más bajas para la Unión Europea y más altas para México.[4]

OBJETIVO GENERAL

Dar a conocer las características clínicas y de laboratorio de la infección confirmada (PCR, reacción de polimerasa en cadena) por el virus de la influenza humana A H1N1, y las de los pacientes con sospecha no confirmada de infección por este virus que estaban hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna, Hospital de Especialidades CMN "Siglo XXI", IMSS.

Cuadro 13–1. Variables de acuerdo con la edad, el sexo y la escolaridad en pacientes con influenza

Variable	Sin influenza	Con influenza
Sexo		
Femenino	16 (42.1%)	22 (57.9%)
Masculino	12 (35.3%)	22 (64.7%)
Ocupación		
Trabajador de la salud	6 (50%)	6 (50%)
No trabajador de la salud	14 (29.2%)	34 (70.8%)
Escolaridad		
Licenciatura	4 (23.5%)	13 (76.5%)
Bachillerato	8 (44.4%)	10 (55.6%)
Secundaria	2 (22%)	7 (77.8%)
Primaria	5 (35.7%)	9 (64.3%)

RESULTADOS

De un total de 72 pacientes analizados, 44 fueron positivos a influenza (61.1%) y 28 negativos (38.8%); 16 mujeres fueron negativas (42.1%) y 22 positivas (57.9%); 12 varones fueron negativos (35.3%) y 22 positivos (64.7%). De los pacientes trabajadores de la salud, 6 fueron negativos (50%) y 6 positivos (50%). En lo que respecta a la escolaridad, con nivel licenciatura 4 pacientes fueron negativos (23.5%) y 13 positivos (76.5%); con nivel bachillerato 8 fueron negativos (44.4%) y 10 positivos (55.6%); con nivel secundaria 2 fueron negativos (22%) y 7 positivos (77.8%); con nivel primaria 5 fueron negativos (35.5%) y 9 (64.3%) positivos (en el cuadro 13–1 se presentan los datos anteriores de manera esquemática). De los pacientes que refirieron haber tenido un contacto con un caso sospechoso de influenza, 2 fueron negativos (13.3%) y 13 positivos (86.7%), con un valor de p = 0.022.

El hábito tabáquico estaba presente en 8 de los negativos (29.6%) y en 19 de los positivos (70.4%) (p = 0.212). El etilismo era positivo en 2 de los negativos (12.5%) y en 14 de los positivos (87.5%) (p = 0.014). De los pacientes con hipertensión, 3 fueron negativos (27.3%) y 8 positivos (72.7%) (p = 0.391). En 6 pacientes con diagnóstico de EPOC 100% fueron positivos a influenza (p = =.041). La dislipidemia se presentó en 4 pacientes (80%) de los positivos a influenza y en 1 (20%) de los negativos (p = 0.359). La diabetes estuvo presente en 10 (58.8%) con influenza y en 7 (41.2%) sin influenza (p = 0.825); 5 pacientes tenían el antecedente de asma y 100% tenían influenza (p = 0.064); 4 pacientes con hipotiroidismo fueron positivos a influenza (80%) y 1 (20%) fue negativo (p = 0.359); 3 pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) fueron negativos a influenza (42.9%) y 4 (57.1%) positivos (p = 0.821).

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Fue positivo a influenza 1 paciente con cáncer (p = 0.422); 2 pacientes con VIH (66.7%) fueron negativos a influenza y 1 (33.3%) fue positivo a influenza (p = 0.313); 2 pacientes (66.7%) con lupus eritematoso sistémico (LES) fueron positivos a influenza y 1 (33.3%) fue negativo (p = 0.840).

Fueron diagnosticados con influenza 5 pacientes de trasplante renal (p = 0.064); 1 paciente con virus de la hepatitis C (33.3%) fue negativo a influenza y 2 (66.7%) fueron positivos (p = 0.840); 5 pacientes con inmunodeficiencia (29.4%) fueron negativos y 12 (70.6%) positivos a la influenza (p = 0.359).

Se encontraron distintas comorbilidades en el grupo de influenza positiva con la presentación de un solo caso; dichas enfermedades son: leucemia linfoblástica agua, panhipopituitarismo, síndrome mielodisplásico, cardiopatía reumática, intoxicación por tolueno, litiasis renal, tuberculosis pulmonar, *situs inversus,* osteoartritis, trombofilia, todas ellas con una p = 0.422. Se encontraron también en el grupo de influenza positiva 2 casos de enfermedad vascular cerebral (EVC), depresión, purpura trombocitopénica idiopática y toxicomanías, respectivamente con p = 0.253. En el cuadro 13–2 se presentan las variables con su correspondiente valor de p.

En lo que respecta a los datos clínicos, 38 pacientes con influenza presentaron fiebre (66.7%) *vs.* 19 que también la presentaron y no tenían influenza (33.3%). El dolor faríngeo se presentó en 14 pacientes (41.25%) del grupo de influenza negativo y en 20 (58.8%) del grupo de influenza positivo; la tos se presentó en 16 (31.4%) del grupo de influenza negativo y en 35 (68.6%) del grupo de influenza positivo; la rinorrea en 9 (28.1%) del grupo de influenza negativo y en 23 (71.9%) del grupo de influenza positivo; náuseas en 4 (26.7%) del grupo de influenza negativo y en 11 (73.3%) del grupo de influenza positivo; vómito en 1 (14.3%) del grupo de influenza negativo y en 6 (85.7%) del grupo de influenza positivo; diarrea en 6 pacientes (50%) de ambos grupos: cefalea en 13 (27.1%) del grupo de influenza negativo y en 35 (72.9%) del grupo de influenza positivo; dolor ocular en 4 (18.2%) del grupo de influenza negativo y en 18 (81.8%) del grupo de influenza positivo; disnea en 8 (21.1%) del grupo de influenza negativo y en 30 (28.9%) del grupo de influenza positivo; artralgias en 3 del grupo de influenza negativo (15%) y en 17 del grupo de influenza positivo (85%); mialgias en 5 (18.5%) del grupo de influenza negativo y en 22 (81.5%) del grupo de influenza positivo; 3 pacientes (37.5%) presentaron astenia y adinamia en el grupo de influenza negativo y 5 (62.5%) la presentaron en el grupo de influenza positivo; 3 pacientes (25%) presentaron dolor de tórax en el grupo de influenza negativo y 9 (75%) en el grupo de influenza positivo; un paciente en el grupo de influenza presentó hemoptisis; dos pacientes refirieron dolor abdominal, uno con influenza y otro sin ella.

Los resultados de laboratorio que se encontraron con un valor de p significativo fueron: albúmina con una p = 0.055 con una media para el grupo de influenza

Cuadro 13–2. Variables en relación a las comorbilidades en los casos de la influenza

Variable	Sin influenza	Con influenza	Valor de p
Contacto			p = 0.022
Sin contacto	26 (45.6%)	31 (54.4%)	
Con contacto	2 (13.3%)	13 (86.7%)	
Tabaquismo			p = 0.212
Sin tabaquismo	20 (44.4%)	25 (55.6%)	
Con tabaquismo	8 (29.6%)	19 (70.4%)	
Etilismo			p = 0.014
Sin etilismo	26 (46.4%)	30 (53.6%)	
Con etilismo	2 (12.5%)	14 (87.5%)	
Toxicomanías			p = 0.253
Sin toxicomanías	28 (40.0%)	42 (60.0%)	
Con toxicomanías	0	2 (100%)	
Hipertensión arterial sistémica			p = 0.391
Sin hipertensión arterial sistémica	Win	H	
Con hipertensión arterial sistémica	3 (27.3%)	8 (72.7%)	
EPOC			p = 0.041
Sin EPOC	28 (42.4%)	38 (57.6%)	
Con EPOC	0	6 (100%)	
Dislipidemia			p = 0.359
Sin dislipidemia	27 (40.3%)	40 (59.7%)	
Con dislipidemia	1 (20%)	4 (80%)	
Diabetes mellitus			p = 0.825
Sin diabetes	21 (38.2%)	34 (61.8%)	
Con diabetes	7 (41.2%)	10 (58.8%)	
Asma			p = 0.064
Sin asma	28 (41.8%)	39 (58.2%)	
Con asma	0	5 (100%)	
Hipotiroidismo			p= 0.359
Sin hipotiroidismo	27 (40.3%)	40 (59.7%)	
Con hipotiroidismo	1 (20%)	4 (80%)	
ERC			p = 0.821
Sin ERC	25 (38.5%)	40 (61.5%)	
Con ERC	3 (42.9%)	4 (57.1%)	
Cáncer			p = 0.422
Sin cáncer	28 (39.4%)	43 (60.6%)	
Con cáncer	0	1 (100%)	
VIH			p = 0.313
Sin VIH	26 (37.7%)	43 (62.3%)	
Con VIH	2 (66.7%)	1 (33.3%)	
Lupus eritematoso sistémico			p = 0.840
Sin lupus eritematoso sistémico	27 (39.1%)	42 (60.9%)	

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 13–2. Variables en relación a las comorbilidades en los casos de la influenza (continuación)

Variable	Sin influenza	Con influenza	Valor de p
Con lupus eritematoso sistémico	1 (33.3%)	2 (66.7%)	
Posoperatorio de trasplante renal			p = 0.064
Sin trasplante renal	28 (41.8%)	39 (58.2%)	
Con trasplante renal	0	5 (100%)	
Leucemia linfoblástica aguda			p = 0.422
Sin leucemia linfoblástica aguda	28 (39.4%)	43 (60.6%)	
Con leucemia linfoblástica aguda	0	1 (100%)	
Panhipopituitarismo			p = 0.422
Sin panhipopituitarismo	28 (39.4%)	43 (60.6%)	
Con panhipopituitarismo	0	1 (100%)	
Síndrome mielodisplásico			p = 0.422
Sin síndrome mielodisplásico	28 (39.4%)	43 (60.6%)	
Con síndrome mielodisplásico	0	1 (100%)	
Cardiopatía reumática			p = 0.422
Sin cardiopatía reumática	28 (39.4%)	43 (60.6%)	
Con cardiopatía reumática	0	1 (100%)	
Virus de la hepatitis C			
Sin virus de la hepatitis C	27 (39.1%)	42 (60.9%)	
Con virus de la hepatitis C	1 (33.3%)	2 (66.7%)	
Intoxicación por tolueno			p = 0.422
Sin intoxicación	28 (39.4%)	43 (60.6%)	
Con intoxicación	0	1 (100%)	
Litiasis renal			p = 0.422
Sin litiasis renal	28 (39.4%)	43 (60.6%)	
Con litiasis renal	0	1 (100%)	
Esteatosis hepática			p = 0.422
Sin esteatosis	28 (39.4%)	43 (60.6%)	
Con esteatosis	0	1 (100%)	
Tuberculosis pulmonar			p = 0.422
Sin tuberculosis pulmonar	28 (39.4%)	43 (60.6%)	
Con tuberculosis pulmonar	0	1 (100%)	
Situs inversus			p = 0.422
Sin *situs inversus*	28 (39.4%)	43 (60.6%)	
Con *situs inversus*	0	1 (100%)	
Osteoartritis			p = 0.422
Sin osteoartritis	28 (39.4%)	43 (60.6%)	
Con osteoartritis	0	1 (100%)	
Trombofilia			p = 0.422
Sin trombofilia	28 (39.4%)	43 (60.6%)	
Con trombofilia	0	1 (100%)	
Enfermedad vascular cerebral			p = 0.253
Sin enfermedad vascular cerebral	28 (40%)	42 (60%)	

Cuadro 13–2. Variables en relación a las comorbilidades en los casos de la influenza (continuación)

Variable	Sin influenza	Con influenza	Valor de p
Con enfermedad vascular cerebral	0	2 (100%)	
Depresión			p = 0.253
Sin depresión	28 (40%)	42 (60%)	
Con depresión	0	2 (100%)	
Púrpura trombocitopénica idiopática			p = 0.253
Sin PTI	28 (40%)	42 (60%)	
Con PTI	0	2 (100%)	
Inmunodeficiencia			p = 0.359
Sin inmunodeficiencia	23 (41.8%)	32 (58.2%)	
Con inmunodeficiencia	5 (29.4%)	12 (70.6%)	

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; LLA: leucemia linfoblástica aguda.

negativo de 3.42 ± .72 y una media de 3.7 ± 0.53 para el grupo de influenza positivo; transaminasas con un valor de p = 0.013; TGO con una media de 96.15 ± 232.64 para el grupo de influenza negativo y una media de 41.63 ± 33.18 para el grupo de influenza positivo; TGP con una p = 0.009 con una media de 113.05 ± 301.06 para el grupo de influenza negativo y una media de 34.51 ± 21.86 para el grupo de influenza positivo; pH con una p = 0.069 con una media de 7.39 ± 0.08 para el grupo de influenza negativo y una media de 7.39 ± 0.05 para el grupo de influenza positivo; CO_2T con una p = 0.037 con una media de 19.35 ± 3.91 para el grupo de influenza negativo y una media de 21.08 ± 7.21 para el grupo de influenza positivo; Tp con una p = 0.009 con una media de 20.86 ± 21.79 para el grupo de influenza negativo y una media de 14.49 ± 1.43 para el grupo de influenza positivo; TTpa con una p = 0.033 con una media de 36.37 ± 12.89 para el grupo de influenza negativo y una media de 31.00 ± 3.15 para el grupo de influenza positivo; urea con una p = 0.062 con una media de 54.04 ± 55.39 para el grupo de influenza negativo y una media de 29.83 ± 13.69 para el grupo de influenza positivo. En el cuadro 13–4 se presentan las medias, la desviación estándar y el valor de p para cada variable de laboratorio.

CONCLUSIÓN

En abril de 2009 México vivió un aumento de los casos de influenza estacional, además de brotes de casos similares a la influenza en distintos estados del país. El 23 de abril del mismo año las autoridades de salud anunciaron la aparición de un virus nuevo: el de la influenza A (H1N1).

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 13–3. Variables en relación a los datos clínicas en los casos de influenza de acuerdo a comorbilidades

Variable	Sin influenza	Con influenza	Valor de p
Fiebre			p = 0.059
Sin fiebre	9 (60%)	6 (40%)	
Con fiebre	19 (33.3%)	38 (66.7%)	
Dolor faríngeo			p = 0.706
Sin dolor faríngeo	14 (36.8%)	24 (63.2%)	
Con dolor faríngeo	14 (41.25)	20 (58.8%)	
Tos			p = 0.041
Sin tos	12 (57.1%)	9 (42.9%)	
Con tos	16 (31.4%)	35 (68.6%)	
Rinorrea			p = 0.094
Sin rinorrea	19 (47.5%)	21 (52.5%)	
Con rinorrea	9 (28.1%)	23 (71.9%)	
Náuseas			p = 0.271
Sin náuseas	24 (42.1%)	33 (57.9%)	
Con náuseas	4 (26.7%)	11 (73.3%)	
Vómito			p = 0.160
Sin vómito	27 (41.5%)	38 (58.5%)	
Con vómito	1 (14.3%)	6 (85.7%)	
Diarrea			p = 0.387
Sin diarrea	22 (30.7%)	38 (63.3%)	
Con diarrea	6 (50%)	6 (50%)	
Cefalea			p = 0.004
Sin cefalea	15 (62.5%)	9 (37.5%)	
Con cefalea	13 (27.1%)	35 (72.9%)	
Dolor ocular			p = 0.017
Sin dolor ocular	24 (48%)	26 (52%)	
Con dolor ocular	4 (18.2%)	18 (81.8%)	
Disnea			p = 0.001
Sin disnea	20 (58.8%)	14 (41.2%)	
Con disnea	8 (21.1%)	30 (28.9%)	
Artralgias			p = 0.007
Sin artralgias	25 (50%)	25 (50%)	
Con artralgias	3 (15%)	17 (85%)	
Mialgias			p = 0.006
Sin mialgias	23 (51.1%)	22 (48.9%)	
Con mialgias	5 (18.5%)	22 (81.5%)	
Astenia			p = 0.932
Sin astenia	25 (39.1%)	39 (60.9%)	
Con astenia	3 (37.5%)	5 (62.5%)	
Adinamia			p = 0.932
Sin adinamia	25 (39.1%)	39 (60.9%)	
Con adinamia	3 (37.5%)	5 (62.5%)	

Cuadro 13–3. Variables en relación a los datos clínicas en los casos de influenza de acuerdo a comorbilidades (continuación)

Variable	Sin influenza	Con influenza	Valor de p
Dolor de tórax			p = 0.280
Sin dolor de tórax	25 (41.7%)	35 (58.3%)	
Con dolor de tórax	3 (25%)	9 (75%)	
Cianosis			p = 0.207
Sin cianosis	27 (38%)	44 (62%)	
Con cianosis	1 (100%)	0	
Dolor abdominal			p = 0.744
Sin dolor abdominal	27 (38.6%)	43 (61.4%)	
Con dolor abdominal	1 (50%)	1 (50%)	
Hemoptisis			p = 0.422
Sin hemoptisis	28 (39.4%)	43 (60.6%)	
Con hemoptisis	0	1 (100%)	

La OMS declaró la primera pandemia del siglo XXI el 11 de junio de 2009 luego del surgimiento de un virus de recombinación genética nunca antes observado y que posee material genético de origen porcino, aviar y humano; se le nombró virus de la influenza tipo A (H1N1). Según el informe del organismo, este nuevo virus se ha expandido a 76 países. La infección por un virus de la influenza que causara alguna pandemia en el género humano no se había presentado desde 1968 y fue causada por la influenza A (H3N2); sin embargo, no fue sino hasta 2005 que se identificó la infección en seres humanos con influenza de origen porcino. Dichas infecciones se habían caracterizado por tratarse de una enfermedad respiratoria no complicada, con síntomas similares a la influenza estacional (rinorrea, cefalea, tos, faringitis y mialgias); sin embargo, también se presentaban vómito y diarrea, datos clínicos que no son típicos de ninguna influenza estacional.

En la serie de los autores se observó un porcentaje mayor de hombres que de mujeres con el diagnóstico confirmado de influenza (57.9 *vs.* 59.7%). No se encontró que el ser trabajador de la salud fuera un factor de riesgo importante para el desarrollo de la enfermedad, ya que sólo 15% de los pacientes positivos eran trabajadores de la salud.

En lo que concierne a los antecedentes, el haber tenido contacto con un paciente sospechoso de influenza se encontró en 13 pacientes con el diagnóstico de influenza, lo que representa 86.7% de los que refirieron un contacto con un caso sospechoso. Por otro lado, de los pacientes con diagnóstico definitivo de influenza, el porcentaje de los que refirieron haber tenido contacto con un caso sospechoso fue de 29.5%, *vs.* 71.5% de los que no tuvieron contacto y sí fueron positivos a influenza. Esto indica que de los pacientes con el antecedente de un contacto sospechoso, la mayoría sí tuvieron un diagnóstico definitivo de influenza. El por-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 13–4. Variables de tendencia central, desviación estándar y valor de p en casos de influenza

Variable	Diagnóstico	Media	Desviación estándar	Valor de p	Sig. (2–una cola
Leucocitos	Influenza neg.	9 662.38	4 879.973	0.121	0.008
	Influenza pos.	6 791.05	3 101.459		0.021
Neutrófilos	Influenza neg.	7 667.38	4 714.376	0.097	0.007
	Influenza pos.	4 858.14	2 915.804		0.019
Linfocitos	Influenza neg.	1 155.24	491.697	0.586	0.156
	Influenza pos.	957.30	510.570		0.153
Monocitos	Influenza neg.	671.43	380.989	0.544	0.064
	Influenza pos.	477.57	373.225		0.068
Eosinófilos	Influenza neg.	61.43	160.788	0.224	0.331
	Influenza pos.	32.32	63.374		0.434
Hemoglobina	Influenza neg.	12.905714	2.3878203	0.405	0.892
	Influenza pos.	13.008108	2.9201768		0.886
Hematócrito	Influenza neg.	36.286952	10.6122107	0.874	0.449
	Influenza pos.	38.286111	8.8710493		0.472
Plaquetas	Influenza neg.	233.19	123.311	0.096	0.040
	Influenza pos.	179.49	72.060		0.078
Glucosa	Influenza neg.	146.33	81.660	0.615	0.917
	Influenza pos.	143.28	117.859		0.909
Urea	Influenza neg.	54.048	55.3972	0.000	0.014
	Influenza pos.	29.838	13.6921		0.062
Creatinina	Influenza neg.	1.639048	2.2687858	0.000	0.053
	Influenza pos.	0.878649	0.4670901		0.144
Basófilos	Influenza neg.	42.38	59.658	0.076	0.103
	Influenza pos.	23.11	29.092		0.177
Sodio	Influenza neg.	140.43	6.853	0.814	0.118
	Influenza pos.	137.70	5.958		0.136
Potasio	Influenza neg.	4.114286	0.5729622	0.567	0.350
	Influenza pos.	3.970270	0.5522001		0.357
Cloro	Influenza neg.	106.048	8.9133	0.621	0.190
	Influenza pos.	100.784	16.8542		0.126
Proteínas T	Influenza neg.	6.578947	1.1385073	0.090	0.963
	Influenza pos.	6.566667	0.7788881		0.967
Albúmina	Influenza neg.	3.426316	0.7240642	0.055	0.124
	Influenza pos.	3.700000	0.5309190		0.161
Globulina	Influenza neg.	3.047368	0.6711254	0.974	0.151
	Influenza pos.	2.793939	0.5612149		0.174
Bilis totales	Influenza neg.	0.738000	0.5360244	0.981	0.914
	Influenza pos.	0.719714	0.6382720		0.910
Bilis directa	Influenza neg.	0.233500	0.1446329	0.116	0.425
	Influenza pos.	0.291143	0.3003799		0.343
Bilis indirecta	Influenza neg.	0.503500	0.4238331	0.389	0.626

Cuadro 13–4. Variables de tendencia central, desviación estándar y valor de p en casos de influenza (continuación)

Variable	Diagnóstico	Media	Desviación estándar	Valor de p	Sig. (2–una cola
	Influenza pos.	0.448571	0.3854954		0.636
TGO	Influenza neg.	96.15	232.645	0.013	0.176
	Influenza pos.	41.63	33.185		0.310
TGP	Influenza neg.	113.05	301.069	0.009	0.128
	Influenza pos.	34.51	21.865		0.258
GGT	Influenza neg.	91.70	124.538	0.230	0.631
	Influenza pos.	78.31	81.133		0.670
DHL	Influenza neg.	713.8080	601.64914	0.254	0.486
	Influenza pos.	605.0571	524.54910		0.504
pH	Influenza neg.	7.396700	0.0826031	0.069	0.913
	Influenza pos.	7.398824	0.0587323		0.920
pO_2	Influenza neg.	64.365000	23.5427780	0.912	0.627
	Influenza pos.	60.858824	26.4802971		0.617
Índice de oxigenación (PaO_2/FiO_2)	Influenza neg.	306.500000	112.1084665	0.912	0.627
	Influenza pos.	289.803922	126.0966526		0.617
pCO_2	Influenza neg.	34.710000	11.0703445	0.115	0.244
	Influenza pos.	31.867647	6.7137002		0.307
HCO_3	Influenza neg.	21.295000	5.5865887	0.155	0.121
	Influenza pos.	19.370588	3.4009383		0.174
CO_2T	Influenza neg.	19.350000	3.9160265	0.037	0.327
	Influenza pos.	21.085294	7.2186682		0.258
EB	Influenza neg.	–2.97	3.267	0.760	0.515
	Influenza pos.	–3.57	3.201		0.519
$SatO_2$	Influenza neg.	82.2970	22.33900	0.506	0.850
	Influenza pos.	83.3265	17.27019		0.860
Lactato	Influenza neg.	1.38	1.188	0.927	0.576
	Influenza pos.	1.05	1.432		0.547
TP	Influenza neg.	20.861111	21.7991133	0.009	0.103
	Influenza pos.	14.490625	1.4360248		0.232
TTPa	Influenza neg.	36.372222	12.8928984	0.033	0.029
	Influenza pos.	31.003125	3.1591633		0.099

TGO: glutámico–oxalacético transaminasa; TGP: glutámico–pirúvico transaminasa; GGT; DHL: deshidrogenasa láctica; IK: exceso de base; TP: tiempo de protrombina; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

centaje de los totales que tuvieron contacto es bajo. El etilismo fue otra variable que se encontró con significancia estadística, ya que estuvo presente en 87.5% de los pacientes con el diagnóstico de influenza. Cabe mencionar que en otras series publicadas no fue significativa esta variable.

En cuanto a la comorbilidad, la EPOC se identificó como un factor de riesgo importante, encontrándose que de 6 pacientes con el diagnóstico de EPOC, 100%

fueron positivos a influenza, lo cual también se ha encontrado en distintos estudios publicados. En el trabajo de los autores se observó que los pacientes con presencia de asma y los pacientes que habían recibido trasplante renal tenían un mayor riesgo de contraer influenza. Aunque la cifra de pacientes con estos antecedentes fue reducida, se necesita un mayor número de pacientes para confirmar dichos antecedentes como un factor de riesgo. En la serie de los autores, por el manejo de aislamiento que se brindó a los pacientes con sospecha de infección por influenza AH1N1 no fue posible obtener el peso de todos ellos, por lo que ese factor de riesgo (que sí se ha demostrado en otras series) no se encuentra en la serie de casos de dicho hospital.

Entre los datos clínicos que se encuentran con más frecuencia están: fiebre, tos, cefalea, disnea, mialgias y artralgias, lo cual corresponde a otros trabajos publicados. En la serie de los autores se encontró el dolor ocular como un dato clínico importante que no está reportado en ninguna otra serie.

REFERENCIAS

1. **López CM, Venado A, Moreno A, Pacheco DRL, Ortega PG:** On the spread of the novel influenza A (H1N1) virus in Mexico. *J Infect Dev Ctries* 2009;3:327–330.
2. **Grijalva OI, Talavera JO, Solorzano SF, Vázquez RG, Vladislavovna DS *et al.:*** Critical analysis of deaths due to atypical pneumonia during the onset of the influenza A (H1N1) virus epidemic. *Arch Med Res.*
3. **Fajardo Dolci GE, Hernández TF, Santacruz VJ, Rodríguez SJ, Lamy P *et al.:*** Epidemiological profile of mortality due to human influenza A (H1N1) in Mexico. *Salud Púb Méx.*
4. **Laguna Torres VA, Benavides JG:** Infection and death from influenza A H1N1 virus in Mexico. *Lancet.*
5. **Pérez PR, de la Rosa ZD, Ponce de León S, Hernández M, Quiñones FF,** INER Working Group on Influenza: Pneumonia and respiratory failure from swine–origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med.*
6. **Echevarría ZS, Mejía Aranguré JM, Mar Obeso AJ, Grajales MC, Robles PE *et al.:*** Infection and death from influenza A H1N1 virus in Mexico: a retrospective analysis. *Lancet* 2009;374(9707):2072–2079.
7. **Louie JK, Acosta M, Winter K, Jean C, Gavali S,** California Pandemic (H1N1) Working Group: Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A (H1N1) infection in California. *JAMA.*
8. **Domínguez ChG, Lapinsky SE, Macías AE, Pinto R, Espinosa PL *et al.:*** Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) in Mexico. *JAMA.*
9. **Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, Schmitz AM, Benoit SR,** 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus Hospitalizations Investigation Team: Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April–June 2009. *N Engl J Med.*
10. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Update: novel influenza A (H1N1) virus infection – Mexico, March–May, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.*
11. **Kelly H, Grant K, Williams S, Smith D:** H1N1 swine origin influenza infection in the United States and Europe in 2009 may be similar to H1N1 seasonal influenza infection in

two Australian states in 2007 and 2008. *Influenza Other Resp Viruses.*

12. **Tuite AR, Greer AL, Whelan M, Winter AL, Lee B *et al.:*** Estimated epidemiologic parameters and morbidity associated with pandemic H1N1 influenza. *CMAJ*.
13. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Hospitalized patients with novel influenza A (H1N1) virus infection – California, April–May, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.*
14. **Kelly HA, Grant KA, Williams S, Fielding J, Smith D:** Epidemiological characteristics of pandemic influenza H1N1 2009 and seasonal influenza infection. *Med J Aust* 2009;191 (3):146–149.
15. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Serum cross–reactive antibody response to a novel influenza A (H1N1) virus after vaccination with seasonal influenza vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.*
16. **Oliveira W, Carmo E, Penna G, Kuchenbecker R, Santos H,** Surveillance Team for the Pandemic Influenza A(H1N1) 2009 in the Ministry of Health: Pandemic H1N1 influenza in Brazil: analysis of the first 34 506 notified cases of influenza–like illness with severe acute respiratory infection (SARI). *Euro Surveill.*
17. **Gooskens J, Jonges M, Claas EC, Meijer A, van den Broek PJ *et al.:*** Morbidity and mortality associated with nosocomial transmission of oseltamivir–resistant influenza A(H1N1) virus. *JAMA*.
18. **Dee S, Jayathissa S:** Clinical and epidemiological characteristics of the hospitalized patients due to pandemic H1N1 2009 viral infection: experience at Hutt Hospital, New Zealand. *N Z Med J*.
19. Surveillance Group for New Influenza A(H1N1):Virus investigation and control in Spain. New influenza A(H1N1) virus infections in Spain, April–May 2009. *Euro Surveill.*
20. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Bacterial coinfections in lung tissue specimens from fatal cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) – United States, May–August 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.*
21. **Fraser C, Donnelly CA, Cauchemez S, Hanage WP, Van Kerkhove MD,** *WHO Rapid Pandemic Assessment Collaboration: Pandemic potential of a strain of influenza A (H1N1): early findings. Science.*

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

14

Control sanitario del ambiente hospitalario

Yazmin Zacate Palacios, Carlos Fredy Cuevas García, Julio Garibaldi Zapatero, Pamela Rodríguez Hernández, Christian Omar Ramírez López

INTRODUCCIÓN

La contaminación de superficies ambientales en el área de hospitalización es reconocida ahora como un componente importante en la transmisión de varios patógenos nosocomiales, incluyendo MRSA, enterococos resistentes a vancomicina (VRE), *Clostridium difficile, Acinetobacter* spp. y norovirus.[17,18]

Se ha demostrado que todos estos patógenos persisten en el medio ambiente desde horas a días y en algunos casos meses; estos microorganismos con frecuencia colonizan las superficies ambientales de los cubículos de los pacientes infectados, y de ahí pasan a colonizar las manos del personal de salud, lo cual es un riesgo para causar brotes intrahospitalarios (cuadro 14–1).

Por otra parte, una habitación en la que el paciente anterior hubiera sido colonizado o infectado con *MRSA, VRE, C. difficile* o *Acinetobacter* spp., ha demostrado ser un factor de riesgo para la colonización o la infección con el mismo patógeno en el paciente de reciente ingreso a la misma.[15,19,20]

Basándose en el cuadro 14–1, la reducción en la carga microbiana en el medio ambiente puede ayudar a disminuir la transmisión de microorganismos en el entorno sanitario, incluida la higiene adecuada de las manos.

FUNDAMENTO

La ausencia de criterios unificados para la limpieza y la desinfección de los cen-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 14–1. Persistencia de microorganismos en las manos del personal de salud y superficies inanimadas hospitalarias

Patógeno	Tasa de contaminación	Tiempo de persistencia en las manos	Tiempo de persistencia en superficies inanimadas
Acinetobacter spp.	mar–15	≥ 150 min	3 días a 5 meses
E. coli	21 a 86.1	6 a 90 min	2 h a 16 meses
Virus de la influenza	Desconocida	10 a 15 min	12 a 48 h
HAV	Desconocida	Varias horas	2 h a 60 días
HCV	8 a 23.8	Desconocido	Desconocido
Klebsiella spp.	17	Más de 2 h	2 h a 30 meses
MRSA	16.9	Desconocido	4 semanas a 7 meses
Pseudomonas spp.	1.3 a 25	30 a 180 min	6 h a 16 meses
Rotavirus	19.5 a 78.6	Más de 260 min	6 a 60 días
S. marcescens	15.4 a 24	≥ 30 min	3 días a 2 meses
S. aureus	10.5 a 78.3	≥ 150 min	4 semanas a 7 meses
VRE	41	Más de 60 min	5 días a 4 meses
Candida spp. *(Torulopsis glabrata)*	23 a 81	1 h	1 a 50 días

Tomado de: Boyce J *et al.:* La contaminación ambiental hace una contribución importante en las infecciones hospitalarias. *J Hosp Infect* 2007;65(Suppl 2):S50–S54.

tros sanitarios, el aumento durante la última década de gérmenes multirresistentes *(Staphylococcus aureus* resistente a meticilina [MARSA], *Acinetobacter baumannii, Pseudomonas* sp.) localizados con frecuencia en todo tipo de superficies, así como el surgimiento de nuevos agentes desinfectantes, motivó a elaborar el presente documento.

OBJETIVO

Concentrar la información actual sobre la limpieza y la desinfección del medio ambiente hospitalario a partir de la cual cada unidad médica pueda desarrollar sus propios protocolos de limpieza para las diferentes áreas hospitalarias, partiendo del hecho de que la responsabilidad del mantenimiento es multidisciplinaria, por lo que la responsabilidad recae sobre todo el personal de la salud.

ANTECEDENTES HISTÓRICOS[21]

A la par de la historia de las infecciones surge la de las desinfecciones ambientales, donde se exponen procedimientos remotos con agentes químicos en los que se dificulta diferenciar el principio activo.

Cuadro 14–2. Antigüedad de antisépticos, conservantes, desinfectantes y ciertos procedimientos de esterilización en 1991 junto con su fecha de introducción

Metales, aceites, ácido acético y vino	Antigüedad (en años)	Año de introducción
Alquitrán	275	1716
Yodo	152	1839
Cloro del agua	149	1842
Creolina	141	1850
Fenol	131	1860
Formaldehído	105	1886
Colorantes	104	1887
Líquido negro	104	1887
Peróxido de hidrógeno	104	1887
Líquido blanco	99	1892
Solución Cresol/jabón	94	1897
Fenoles clorados	85	1906
Colorantes de trifenilmetano	79	1912
Colorantes de flavina	78	1913
Compuestos de N–cloro	75	1916
Compuestos de amonio cuaternario	74	1917
Óxido de etileno	55	1936
Amidinas	49	1942
Iodóforos	42	1949
Clorhexidina	37	1954
Ácido paracético	36	1955
Glutaraldehído	34	1957
Calor seco	**Antigüedad**	**Año de introducción**
Autoclave	111	1880
Pasteurización	105	1886

Tomado de Hugo WB**:** *Una breve historia de calor y químicos en la preservación e infección*. 1991, 71:9–18;ADONIS 002188479100084X.

La referencia más antigua de la desinfección aparece en *La Odisea,* donde Ulises, después de matar a sus rivales, ordena quemar las casas con azufre para desinfectarlas (cuadro 14–2). Los compuestos de mercurio y azufre han sido los más utilizados como desinfectantes; su uso en medicina fue retomado por los árabes, quienes lo transmitieron a los europeos.

En el siglo XVIII en Europa, durante la epidemia de peste bovina, los gobernantes de los países afectados recomendaron medidas enérgicas de desinfección; éstas habían sido inspiradas en los trabajos de Giovanni Lancisi, médico de los papas Inocencio XII y Clemente XI, quienes en 1715 ya aconsejaban el lavado con sosa concentrada de las fuentes, recipientes y abrevaderos donde habitualmente bebía el ganado bovino.

En 1730 Carlos VI de Francia planteó la limpieza con sosa cáustica de los recipientes donde se alimentaban estos animales y pintó con cal viva los establos donde hubieran muerto caballos.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La desinfección con medios físicos ha sido practicada desde la época grecorromana, cuando se utilizaba el fuego para quemar los establecimientos y los cadáveres de personas sospechosas de haber contraído infecciones transmitidas por animales.

En 1752 en Inglaterra, durante la peste bovina, se recomendó la fumigación para evitar la diseminación de las infecciones, y se demostró la relación entre microorganismos, objetos animados e inanimados y los seres humanos. Durante la historia de las desinfecciones se han desarrollado métodos que han sido perfeccionados hasta su aplicación actual[24] (cuadro 14–2).

GLOSARIO

Bactericida: agente que destruye bacterias.[23]

Bacteriostático: que inhibe el crecimiento de la bacteria sin destruirla.[23]

CDC: Centros de Control de Enfermedades *(Centers for Disease Control)*.[2]

Desinfección: proceso que elimina los microorganismos patógenos (muchos o todos), excepto las esporas bacterianas; se aplica sólo en los objetos inanimados, que suelen ser desinfectados mediante productos químicos líquidos o físicos.[2]

Desinfectante: agente químico o físico que destruye agentes patógenos y otros microorganismos dañinos; algunos logran matar esporas bacterianas. Sustancia química a base de una mezcla de desinfectantes y detergentes o medios físicos con un amplio espectro bactericida.[3]

Detergente: todo producto cuya finalidad sea la limpieza y que contenga en su formulación tensoactivos que reducen la tensión superficial del agua, facilitando su penetración y dispersión y emulsificando la suciedad.[13]

EPA: Agencia de Protección Ambiental *(Environmental Protection Agency)*.[2]

Esporicida: agente que destruye esporas.[23]

FDA: Administración de Comidas y Alimentos *(Food and Drug Administration)*.[2]

Fungicida: agente que mata hongos.[23]

Germicida: agente que destruye los microorganismos resistentes productores de enfermedades, usado sobre tejidos vivos y también sobre objetos inanimados.[23]

Infecciones relacionadas con la atención sanitaria (IRAS): también denominadas "infecciones nosocomiales", se definen como aquel proceso infeccioso que ocurre durante la hospitalización o después del egreso de un paciente que no se encontraba en periodo de incubación en el momento de la admisión, cualquiera que sea la causa que motivó la hospitalización. Este periodo incluye 30 días en caso de cirugía limpia y hasta un año en caso de implantes.[22]

Limpieza: eliminación de la suciedad visible de materia orgánica e inorgánica de objetos y superficies (se realiza manual o mecánicamente usando agua con detergentes o productos enzimáticos). Es esencial antes de la desinfección de cualquier superficie.[2]

Limpieza exhaustiva: eliminación de suciedad, grasas, materia orgánica y agentes infecciosos de todas las superficies visibles y ocultas, mediante lavado, tallado y fregado muy detallado, con el fin de evitar cualquier acumulación de mugre y elementos que favorezca la proliferación de microorganismos patógenos causantes de enfermedades.[5]

Limpieza rutinaria: limpieza en seco o en húmedo, general, de todas las superficies visibles de un área de trabajo, con el fin de recoger las acumulaciones de polvo y otras partículas de las superficies y el mobiliario; recolección de residuos sólidos. Estas actividades se efectuarán diariamente al inicio de la jornada de trabajo y cuantas veces sea necesario.[5]

Sanitización: reducción sustancial del contenido microbiano sin que se llegue a la desaparición completa de microorganismos patógenos.[2]

"Sensibilidad reducida" o "tolerancia aumentada": reducción de la susceptibilidad a los desinfectantes.[2]

Superficies ambientales críticas o de alto contacto: superficies tocadas con frecuencia con las manos y que contribuyen a la transmisión secundaria de una infección.[2]

Tiempo de contacto de los desinfectantes para la desinfección de superficies: tiempo que un desinfectante está en contacto directo con la superficie o material por desinfectar. Este periodo está enmarcado por la aplicación a la superficie y hasta el secado completo.[3]

Viricida: agente que mata virus.[23]

Niveles de desinfección[4]

El nivel de desinfección y el procedimiento que se vaya a utilizar deben estar de acuerdo con la naturaleza del uso dado al objeto o área. Tanto la desinfección química como la física deben ir precedidas de limpieza, ya que la acción mecánica por sí sola elimina gran cantidad de microorganismos y materia orgánica (sangre, secreciones y fluidos corporales) que podrían inactivar al desinfectante. Las sustancias con actividad biocida tienen grados variables de actividad sobre los diferentes grupos de microorganismos.

Se pueden clasificar en tres categorías según su potencia y su efectividad de acción contra los microorganismos (cuadro 14–3).

Los desinfectantes de alto nivel son altamente tóxicos y su uso en superficies ambientales está prohibido. Se debe evitar el uso de desinfectantes de ambiente que contengan glutaraldehído, ácido peracético y formaldehído.[8,9]

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 14–3. Espectro de actividad lograda de los principales desinfectantes

Nivel	Espectro de actividad del desinfectante	Ingredientes activos potencialmente capaces de cubrir estos espectros de actividad
Alto	Esporicida	Ácido peracético
	Micobactericida	Dióxido de cloro
	Viricida	Formaldehído (excluido)
	Fungicida	Glutaraldehído
	Bactericida	Hipoclorito de sodio
		Agua oxigenada estabilizada
		Succinaldehído (aldehído succínico)
Intermedio	Tuberculocida	Derivados del fenol
	Viricida	Alcohol etílico e isopropílico
	Fungicida	
	Bactericida	
Bajo	Bactericida	Amonio cuaternario (cloruro de benzalconio)
		Anfiprótico
		Aminoácidos

Dispositivos médicos: cómo llegar a su adecuado uso y de la Guía de control de infecciones ambientales de los CDC.

Clasificación de áreas para la realización de la limpieza y desinfección de superficies[5,7]

Área negra o zona A (libre)

Lugar sin ningún contacto con los pacientes; de constante acceso sin condiciones estrictas para el tránsito del personal. Por ejemplo: oficinas, pasillos, sépticos, sanitarios y la biblioteca. Se recomienda limpieza doméstica normal.

Área gris o zona B (semirrestringida)

Lugar de cuidado de los pacientes no infectados ni muy vulnerables; en estas áreas circula el personal sin ropa estéril pero limpia. Se recomienda limpiar con un procedimiento que no levante polvo; no se recomienda el barrido en seco ni la limpieza con aspiradora. El uso de una solución de detergente mejora la calidad de la limpieza. Es preciso desinfectar cualquier zona con contaminación visible con sangre o humores corporales antes de limpiarla. Por ejemplo: salas de interacción, cuartos de curación, puestos de enfermería, urgencias, hospitalización, etc.

Zona C

Lugar de cuidado de pacientes infectados (cuartos con indicación de precauciones para aislamiento). Debe limpiarse con una solución de detergente/desinfectante, con equipo exclusivo de limpieza para cada habitación.

Área blanca o zona D (restringida)

Lugares donde el paciente es sumamente vulnerable. Sólo se tiene acceso con ropa estéril y se deberán cumplir estrictas medidas de seguridad, higiene y asepsia. Debe limpiarse con una solución de detergente/desinfectante y con equipo de limpieza separado. Por ejemplo: quirófanos, UCI, trabajo de parto, sala de expulsión, secciones tocoquirúrgicas, neonatología, cuneros, prematuros, etc.

Actualmente esta clasificación es cuestionada porque el riesgo de infecciones del paciente está relacionado con los procedimientos a los cuales es sometido, independientemente del área en que se encuentre. Entretanto, esta clasificación puede guiar al jefe o supervisor o encargado del Servicio de Limpieza y Desinfección de Superficies en Servicios de Salud en la división de actividades y las estimaciones de equipamientos, profesionales y materiales.[10]

En 1991 se amplió la clasificación de Spaulding y se dividieron las superficies ambientales en:[2]

- Superficies no críticas de mantenimiento.
- Superficies de equipos médicos.

Recomendaciones para el personal de limpieza hospitalaria[10]

- Uniforme completo, limpio, cerrado, sin manchas, con su identificación a la vista.
- Calzado profesional cerrado, impermeable y con suela antiderrapante.
- Uñas cortas, limpias, sin esmalte; no usar uñas postizas.
- No usar joyas como pulseras, anillos, pendientes, collares, ni *pearcing,* durante el periodo de trabajo.
- Mantener la higiene corporal diaria.
- Realizar una frecuente técnica de higiene de manos.
- Mantener los cabellos recogidos; los profesionales varones además deberán mantener la barba afeitada.
- El uso de equipamiento de protección individual (EPI) debe ser apropiado para la actividad que será ejecutada.

Ropa

El personal de limpieza debe portar el uniforme reglamentario (contractual):[5]

- Camisa de cirugía de algodón.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

- Pantalón de cirugía de algodón.
- Gorro o turbante.
- Cubreboca o mascarilla.
- Botas de lona.
- Guantes de hule.
- Bata de aislamiento.

Todos los artículos deberán estar esterilizados y sólo podrán utilizarse en las áreas blancas que así lo requieran. Por ejemplo: quirófano, terapia intensiva, áreas que sean declaradas como contaminadas y cuando se reciba indicación del jefe inmediato.

EPI

Hay obligatoriedad de su uso determinado en la ficha técnica del producto químico peligroso:[10]

- Túnica impermeable.
- Guantes resistentes a productos, de preferencia de puño largo.
- Lentes de protección.
- Protección respiratoria: respirador valvulado clase P2 con carbón.
- Uso individual.
- Identificación de la parte interna de la máscara con el nombre y la fecha.
- Guardar en bolsa de plástico cerrada.

Limpieza

Consiste en la remoción de las suciedades depositadas en las superficies inanimadas utilizándose medios mecánicos (fricción), físicos (temperatura) o químicos (desinfección) en un determinado periodo de tiempo (Basso, 2004). Independientemente del área que será higienizada, es importante la remoción mecánica de la suciedad y no simplemente pasar paños húmedos, que sólo esparcen la suciedad.

Principales productos utilizados en la limpieza de superficies[10]

El jabón es un producto para el lavado y la limpieza doméstica, formulado a base de sales alcalinas de ácidos grasos asociados con otros tensoactivos. Es el producto de la reacción natural por la saponificación de un álcali (hidróxido de sodio y potasio) y grasas de origen vegetal o animal.

El detergente es un producto destinado a la limpieza de superficies y tejidos mediante la disminución de la tensión superficial; posee poder efectivo de lim-

pieza, principalmente por la presencia de surfactante en su composición. El surfactante modifica las propiedades del agua disminuyendo la tensión superficial, lo que facilita su penetración en las superficies, dispersando y emulsificando la suciedad. El detergente tiene la función de remover tanto la suciedad hidrosoluble como la no soluble en agua.

Frecuencia de limpieza[7,10]

Los procesos de limpieza de las superficies hospitalarias incluyen limpieza recurrente (diaria) y limpieza terminal.

Limpieza recurrente

Es el procedimiento de limpieza realizado todos los días con la finalidad de limpiar, organizar el ambiente hospitalario, reponer los materiales de consumo diario (p. ej., jabón líquido, papel higiénico, toallas de papel y otros) y recoger los residuos de acuerdo con su clasificación (cuadro 14–4).

Actualmente, debido a la prevalencia de microorganismos multirresistentes y del papel del medio ambiente en el mantenimiento y la propagación de éstos, se ha adoptado como medida de precaución la intensificación de la limpieza y desinfección de las superficies a cada cambio de turno.

La limpieza del área de hospitalización debe realizarse todos los días o siempre que sea necesario, con especial interés y aumento en su frecuencia en las superficies de alto contacto, antecediendo a la limpieza recurrente de pisos. El equipo de enfermería es el responsable de la limpieza y desinfección del equipo médico (respiradores, monitores, incubadoras, entre otros). Se recomienda que la limpieza recurrente del piso de los corredores se realice de preferencia en los horarios de menor movimiento.

Limpieza terminal

Se trata de una limpieza más completa que incluye todas las superficies horizontales y verticales, internas y externas. Es programada y se realiza en la unidad del

Cuadro 14–4. Frecuencia de la limpieza recurrente

Clasificación de las áreas	Frecuencia mínima
Áreas blancas o críticas	3 al día, en día y horario preestablecidos y siempre que sea necesario
Áreas negras o no críticas	1 al día, en día y horario preestablecidos y siempre que sea necesario
Áreas grises o semicríticas	2 al día, en día y horario preestablecidos y siempre que sea necesario

Tomado de: Cesario A *et al.: Limpieza y desinfección de superficies hospitalarias*. Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria, 2010.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 14–5. Frecuencia de la limpieza terminal programada

Clasificación de las áreas	Frecuencia
Áreas blancas o críticas	Semanal (día, horario, día de la semana preestablecido)
Áreas negras o no críticas	Mensual (día, horario, día de la semana preestablecido)
Áreas grises semicríticas	Quincenal (día, horario, día de la semana preestablecido)

Tomado de: Cesario A *et al.: Limpieza y desinfección de superficies hospitalarias.* Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria, 2010.

paciente después de alta hospitalaria, transferencias, fallecimientos e internamientos de larga duración. Se debe realizar en un periodo máximo de 15 días en las áreas críticas (áreas blancas) y en un periodo no mayor a 30 días en las áreas semicríticas y no críticas (grises y negras) (cuadro 14–5, figuras 14–1 y 14–2).

El agua caliente es una posibilidad que se utiliza en lugar de la desinfección para la limpieza ambiental cuando se trata de determinados objetos[7] (cuadro 14–6).

Para evitar fuentes de hongos es importante retirar los recipientes con flores y plantas de las habitaciones y las áreas asistenciales de los servicios de salud. Siempre hay que señalizar los corredores, dejando un lado libre para el tránsito del personal mientras se procede a la limpieza del otro lado. Se debe utilizar placas señalizadoras y mantener organizados los materiales a fin de evitar accidentes y contaminación visual.[10]

Normatividad[2,5]

La EPA regula los desinfectantes y esterilizantes utilizados en superficies ambientales. Los CDC tienen la misión de orientar al público sobre cómo prevenir y controlar las enfermedades infecciosas tanto en los entornos de atención como en la casa, así como de informar al personal de la salud de la evidencia científica

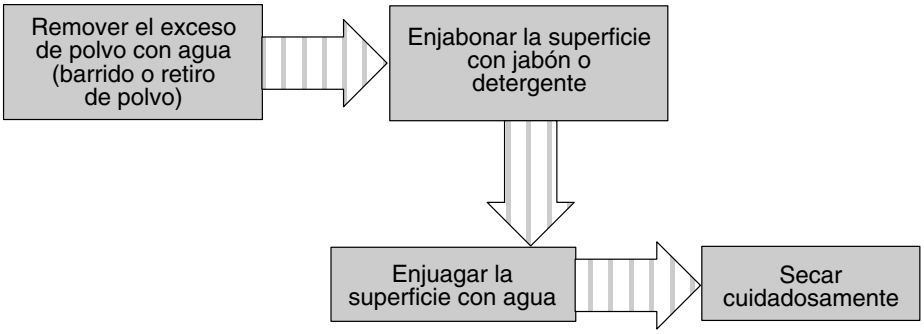


Figura 14–1. Limpieza de superficie sin presencia de materia orgánica.

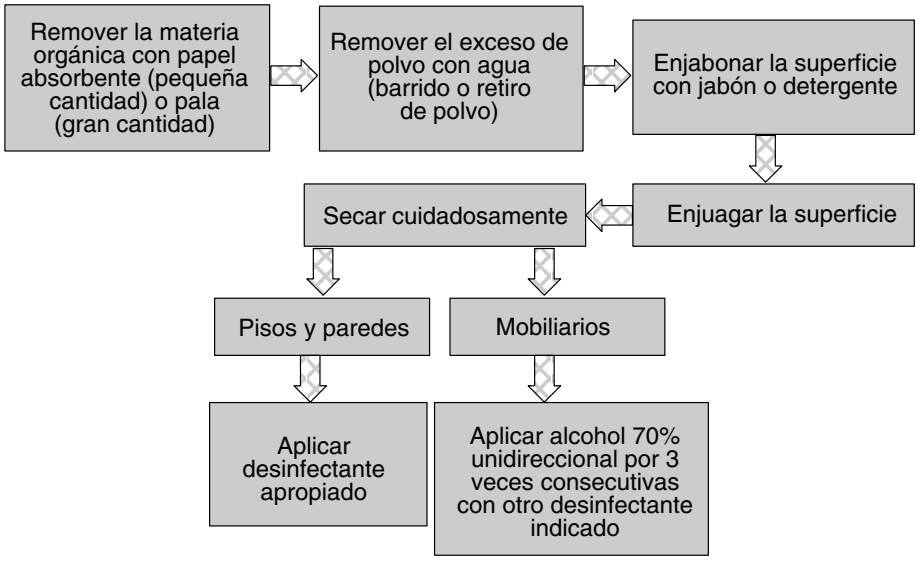


Figura 14–2. Limpieza de superficie con presencia de materia orgánica.

relacionada con estos productos, para comentar sobre su seguridad y su eficacia y recomendar los productos químicos que podrían ser más apropiados o eficaces para combatir microorganismos específicos.

Factores que afectan la eficacia de la desinfección de superficies[2]

- No limpiar previamente la superficie (con agua y jabón).
- Presencia de materia orgánica o inorgánica.
- Tipo y nivel de la contaminación microbiana.
- Tiempo de exposición y concentración del germicida.
- Naturaleza física de la superficie (grietas, esquinas, estrecheces).
- Un tiempo de contacto largo no es práctico para la desinfección de las superficies ambientales, porque la mayoría de las unidades de atención médicas

Cuadro 14–6. Desinfección con agua caliente

	Temperatura	Duración
Equipo sanitario	80 °C	45 a 60 seg
Utensilios de cocina	80 °C	1 min
Ropa de cama	70 a 95 °C	25 min

Tomado de: Ducel G *et al.: Prevención de las infecciones nosocomiales. Guía práctica.* 2ª ed. Organización Mundial de la Salud, 2002.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

al aplicar un desinfectante dejan que se seque (aproximadamente 1 min), siendo que el tiempo de contacto de una gran mayoría de los desinfectantes es de 1 a 3 min.

Productos utilizados en la desinfección de superficies[2,10]

Químicos

Alcohol

Los alcoholes etílico e isopropílico son los principales desinfectantes utilizados en los servicios de salud, pudiendo ser aplicados en superficies y en artículos por fricción.

- **Características:** bactericida, viricida, fungicida y tuberculicida. No es esporicida. De fácil aplicación y acción inmediata.
- **Indicación:** mobiliario en general.
- **Mecanismo de acción:** desnaturalización de las proteínas que componen la pared celular de los microorganismos.
- **Desventajas:** inflamable, volátil, opacifica el acrílico, reseca los plásticos y las gomas. Produce resecamiento de la piel.
- **Concentración de uso:** 60 a 90% en solución de agua volumen/volumen.

Actualmente se recomienda usar toallitas impregnadas de alcohol, recomendándose su uso para la desinfección de superficies pequeñas como tapones de goma de viales, superficies externas de equipo, estetoscopios, ventiladores, bolsas manuales de ventilación, zonas de preparación de medicamentos.

Compuestos liberadores de cloro activo

Inorgánicos

Los compuestos más utilizados son: hipoclorito de sodio, de calcio y de litio.

- **Características:** bactericida, viricida, fungicida, tuberculicida y esporicida dependiendo de la concentración que se utilice. Se presenta en forma líquida o en polvo, tiene un amplio espectro y su acción es rápida y de bajo costo.
- **Indicación:** desinfección de superficies fijas.
- **Mecanismo de acción:** su exacto mecanismo de acción todavía no está completamente dilucidado.
- **Desventajas**: inestable (afectado por la luz solar, temperatura > 25 °C y pH

Cuadro 14–7. Productos de limpieza y desinfección de superficies en los servicios de salud

Limpieza/desinfección	Indicaciones de uso	Modo de uso
Agua	Limpieza para la remoción de suciedad	Técnica de barrido húmedo o retirada de polvo
Agua y jabón o detergente		Friccionar el jabón o detergente sobre la superficie
Agua		Enjuagar y secar
Alcohol a 70%	Desinfección de equipamientos y superficies	Fricciones sobre la superficie por desinfectar
Compuestos Fenólicos	Desinfección de equipamientos y superficies	Luego de la limpieza, inmersión o fricción, enjuagar y secar
Amonio cuaternario	Desinfección de equipamientos y superficies	Luego de la limpieza, inmersión o fricción, enjuagar y secar
Compuestos liberadores de cloro activo	Desinfección de superficies no metálicas y de superficies con materia orgánica	Luego de la limpieza, inmersión o fricción, enjuagar y secar
Oxidantes (peróxido de hidrógeno)	Desinfección de superficies	Luego de la limpieza, inmersión o fricción, enjuagar y secar

Tomado de: Basso M *et al.: Limpieza y desinfección de artejos y áreas hospitalarias. Hospitalarios e anti–sepsia.* 2ª ed. São Paulo, 2004:18–35.

ácido). Inactivo en presencia de materia orgánica; corrosivo para metales; de olor desagradable, puede causar irritabilidad en ojos y mucosas. En recipientes de plástico cerrados opacos pueden perder hasta entre 40 y 50% de su nivel de cloro libre disponible durante un mes.

- **Concentración de uso:** para desinfección 0.02 a 1%.

Orgánicos

Los ácidos dicloroisocianurato (DCCA) y tricloroisocianurato (TCCA) son ejemplos de compuestos de este grupo.

- **Características:** bactericida, viricida, fungicida, tuberculicida y esporicida dependiendo de la concentración que se use. Se presenta en polvo. Es más estable que el cloro inorgánico.
- **Indicación:** descontaminación de superficies.
- **Mecanismo de acción:** su exacto mecanismo de acción todavía no está completamente dilucidado.
- **Concentración de uso:** 1.9 a 6.0%, con tiempo de acción de acuerdo con lo recomendado por el fabricante.

Compuestos de amonio cuaternario

Algunos de los compuestos más utilizados son los cloruros de alquildimetilbenzilamonio (cloruro de benzalconio) y los cloruros de dialquildimetiamonio.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

- **Características:** bactericida, viricida (sólo contra virus lipofílicos o encapsulados) y fungicida. No presenta acción tuberculicida ni viricida. Es poco corrosivo y tiene baja toxicidad.
- **Indicación:** superficies fijas, incluyendo ambiente de nutrición. Son apropiados para desinfectar el equipo médico que está en contacto con la piel intacta (p. ej., manguitos de esfigmomanómetros).
- **Mecanismo de acción:** inactivación de enzimas productoras de energía, desnaturalización de proteínas y ruptura de la membrana celular.
- **Desventajas**: pueden ser inactivados en presencia de materia orgánica. Se ha documentado asma ocupacional como resultado de la exposición a cloruro de benzalconio.
- **Concentración:** existen varias formulaciones de acuerdo con el fabricante. Para desinfectar, la dilución del *krit* es de 0.12% de CB y se aplica por 5 min, mientras que para el Antibenzil® es de 1% de CB y no se establece el tiempo de contacto.[12]

Cuadro 14–8. Diluciones para la limpieza y desinfección de áreas hospitalarias

Área	Sales de amonio	Clorados	Clorados	Forma de aplicación
		Dicloro isocianurato	Hipoclorito de sodio	
Quirófanos, pisos, paredes	1.1	3 g x 1 L	1:4	Aspersión
			1	Inmersión y contacto
Equipos, accesorios y mobiliario	1.1	3 g x 1 L	1:4	Aspersión
			1	Contacto
Instrumental quirúrgico	_	3 g x 1 L	_	Inmersión y contacto
Sala de tococirugía	1.1	3 g x 1 L	1:4	Contacto
			1	Aspersión
Cuartos de pacientes aislados	1.1	3 g x 1 L	01:04	Inmersión
			1	Contacto y aspersión
Cuarto séptico	1.1	3 g x 1 L	01:04	Contacto
			1	
Cuartos de recién nacidos	1.2	1.5 g x 1 L	_	Contacto
Consultorios	1.1	1.5 g x 1 L	01:08	Inmersión
			1	Contacto
Baños	1.1	3 g x 1 L	1:4	Aspersión
			1	Contacto e inmersión
Pasillos	1.1	3 g x 1 L	1:4	Contacto
Pisos y paredes			1	

Nota. Eliminar los residuos de materia orgánica (grasa, proteínas y carbohidratos) antes de iniciar la desinfección. * g: gramos. Tomado de: Basso M *et al.: Limpieza y desinfección de artejos y áreas hospitalarias. Hospitalarios e anti–sepsia.* 2ª ed. São Paulo, 2004:18–35.

Monopersulfato de potasio[11]

- **Características:** amplio espectro, es activo en presencia de materia orgánica, no es corrosivo para los metales.
- **Indicación:** desinfectante de superficies.
- **Desventajas:** reduce el conteo microbiano en 2 a 3 log10 solamente después de 50 min de exposición en concentración de 3%.
- **Concentración:** 1%. El color del producto disminuye a medida que disminuye la concentración (Basso, 2004).

Se encuentran en desuso debido a su toxicidad:

- **Compuestos fenólicos:** comprenden: hidroxidifeniléter, triclorodifeniléter, cresoles, fenilfenol y otros.

Físicos

Radiación ultravioleta

La longitud de onda de las gamas de radiación UV de 328 a 210 nm (3 280 a 2 100 A).

- **Características:** inactivación de los microorganismos resultado de la destrucción del ácido nucleico a través de la inducción de dímeros de timina.
- **Indicación:** la aplicación de la radiación UV en el entorno sanitario (es decir, quirófanos, salas de aislamiento y gabinetes biológicos de seguridad) se limita a la destrucción de los organismos transportados por el aire o a la inactivación de los microorganismos en las superficies.
- **Desventajas:** su eficacia germicida se ve influida por la presencia de materia orgánica; longitud de onda; tipo de suspensión, temperatura y tipo de microorganismo. La intensidad de UV es afectada por la distancia y por los objetos que hacen sombra. No hay datos que apoyen el uso de lámparas UV en las habitaciones de aislamiento, y esta práctica ha provocado por lo menos una epidemia de eritema cutáneo inducido por UV y de queratoconjuntivitis en pacientes y visitantes del hospital.
- **Efecto bactericida:** se da a entre 240 y 280 nm.

Recomendaciones generales[1,2,6,7,10]

Limpieza

- Antes de iniciar la limpieza general hay que recoger la materia orgánica (sangre y otros fluidos).

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

- Durante la manipulación de los productos de limpieza el personal se protegerá para prevenir posibles riesgos (inhalación y salpicaduras sobre la piel o las mucosas).
- Preparar soluciones de limpieza todos los días o cuando sea necesario.
- Limpiar siempre con guantes de goma.
- Limpiar siempre que esté sucio.
- Limpiar de lo más limpio a lo más sucio, de arriba abajo y de dentro hacia fuera.
- Recoger la suciedad con mopa.
- Limpiar las superficies con bayetas húmedas.
- El material de limpieza utilizado tiene que ser específico del lugar.
- No crear corrientes de aire que faciliten el desplazamiento de gérmenes (no barrer en seco).
- Para la descontaminación y el mantenimiento de paños de limpieza reutilizables, la inmersión de la tela en hipoclorito debe ser en 4 000 ppm durante 2 min.
- Los trapeadores y los paños deben ser limpiados, desinfectados y almacenados en los sitios destinados para tal fin.
- Actualmente se recomienda el uso de materiales de microfibra, ya que éstas están densamente construidas de poliéster y poliamida de nylon. Las microfibras normalmente están cargadas positivamente, por lo que atraen el polvo y no sueltan pelusa como el paño.
- Los materiales de microfibra pueden ser humedecidos con desinfectantes, como los compuestos de amonio cuaternario.
- Limpiar las paredes, persianas y cortinas de las ventanas de las áreas de atención a pacientes cuando estén visiblemente sucias y tengan polvo.
- Cambiar la cabeza de la fregona al comienzo de cada día y al limpiar superficies extensas con sangre.
- Limpiar y desinfectar los colchones resistentes a la humedad.
- El detergente y el agua son adecuados para la limpieza del área negra (oficinas administrativas).
- Limpiar inmediatamente cualquier derrame.
- Organizar cursos de capacitación para el personal de limpieza, supervisar las diluciones con los desinfectantes, el lugar de almacenamiento y el área de preparación.

Superficies

- Las superficies diseñadas con exilo polivinilpiridina, que mata las bacterias por contacto, han sostenido la actividad germicida en forma intermitente.
- Se recomienda usar cubiertas protectoras de barrera para las superficies no

críticas al término de la limpieza y desinfección del equipo médico (tonómetro).
- Mantener limpias las superficies que a simple vista se observen sucias (suelos, paredes, mesas), pues requieren un mantenimiento frecuente
- Limpiar y desinfectar frecuentemente las superficies de alto contacto (manijas de las puertas, barandales de las camas, interruptores de luz).

Desinfectantes

- Utilizar productos desinfectantes de uso hospitalario aprobados por la EPA; quedarán reservados sólo para las superficies que contengan materia orgánica y microorganismos multirresistentes o por indicación del Comité de Infecciones Hospitalarias. En caso de brotes se recomienda el uso de desinfectantes en toda la extensión de la superficie del área donde ocurra el brote en la unidad del paciente.
- Los desinfectantes deben ser utilizados de acuerdo con las instrucciones del fabricante (dilución, modo y tiempo de acción).
- Llevar a cabo las medidas preventivas para su aplicación (uso de guantes, cubrebocas, lentes).
- Dosificar el producto según las pautas establecidas en la etiqueta.
- Utilizar solamente productos que estén en recipientes rotulados y dentro de un plazo de validez.
- Es recomendable llevar siempre en el carro de la limpieza los envases originales tanto de detergentes como de desinfectantes.
- La dilución de cualquier desinfectante se hará siempre con agua fría y de preferencia en el momento de su utilización.
- Se utilizan solos o en combinación (cuando esté indicado por el fabricante). No mezclar productos incompatibles (p. ej., hipoclorito sódico con aldehídos).
- Se recomienda no utilizar desinfectantes de alto nivel (químicos líquidos) en las superficies.
- No utilizar alcohol para desinfectar grandes extensiones de superficies ambientales.
- Se recomienda el uso de toallas desechables impregnadas de un desinfectante de bajo nivel (alcohol) cuando sea necesario desinfectar las áreas no críticas.
- No realizar desinfección por nebulización en el área de hospitalización (área gris) a menos que se cierre el área de hospitalización.
- Retirar el desinfectante de las superficies tratadas, en especial si se ha usado compuestos fenólicos.
- Limpiar y desinfectar de forma regular el medio ambiente y las superficies del equipo médico.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

- Es recomendable utilizar productos que en su formulación no contengan formaldehído.

Derrame de sangre

- Usar germicidas registrados por la EPA; de preferencia en la etiqueta debe indicar que tiene acción contra el VIH y el VHB.
- Limpiar y desinfectar inmediatamente los derrames de sangre y otras sustancias del cuerpo potencialmente infecciosos, asegurándose de usar el equipo de protección adecuado (precauciones estándar).
- Si el derrame contiene grandes cantidades de sangre o fluidos corporales, limpiar el material visible con material absorbente, limpiar el área con un paño humedecido con un desinfectante y dejar que la superficie se seque.
- Usar productos que contengan hipoclorito de sodio y registrados por la EPA es lo indicado de primera intención. Si no están disponibles se puede usar blanqueador de uso doméstico que contenga cloro; se recomienda una dilución de 1:100 (500 a 615 ppm) para descontaminar superficies no porosas.
- Si el derrame de sangre no fue en grandes cantidades y ocurrió en el laboratorio se recomienda colocar una dilución de cloro de 1:10 (5 000 a 6 150 ppm de cloro disponible) antes del retiro de la sangre.

Precauciones de aislamiento

- La limpieza de las habitaciones con enfermos inmunodeprimidos se realizará antes que las demás.
- La limpieza de las habitaciones con indicación de aislamiento por contacto, aéreo y gota se realizará al final Deberá realizarse a cada cambio de turno o dos veces al día, principalmente en las superficies de mayor contacto de pacientes y de los profesionales de salud.
- Cuando finalice un aislamiento y se alargue la estancia hospitalaria del paciente (se realiza cada 15 días) se debe proceder a una limpieza exhaustiva y a desinfección.
- En pacientes con indicación de precauciones de aislamiento deberá utilizarse guantes y paños desechables procurando tirarlos antes de salir de la habitación.
- Utilizar métodos apropiados para quitar el polvo del cubículo aislado del paciente (superficies horizontales); debe hacerse todos los días.

Laboratorio

- El cultivo del medio ambiente de la superficie se puede utilizar para verificar la eficacia de la limpieza y la desinfección.

- Se ha reportado contaminación de desinfectantes como compuestos de amonio cuaternario, clorhexidina, compuestos fenólicos y aceite de pino, por lo que se recomienda un muestreo.
- Antes de realizar un cultivo de superficies del medio ambiente hospitalario se recomienda obtener la aprobación previa del personal de control de infecciones.
- El cultivo de superficies sólo está indicado en las siguientes situaciones:
  a. Investigación de un brote en que haya un presunto foco infeccioso.
  b. Vigilancia del agua de diálisis.
  c. El control de calidad de la limpieza en caso de cambio.

Higiene de manos

Es importante asesorar a familias, visitantes y pacientes respecto a la importancia que tiene la higiene de manos, a fin de evitar la transmisión cruzada de IRAS.

Recomendaciones para la limpieza ambiental de las áreas quirúrgicas[13]

Supuestos

a. Se considera que todos los pacientes están potencialmente infectados con patógenos sanguíneos u otros, por lo que el protocolo de higiene ambiental será siempre el mismo y es independiente del diagnóstico del paciente.
b. A pesar de las características microbiológicas de cada cirugía, se aplica el mismo procedimiento de limpieza en la sala de operaciones; por tal motivo la cirugía sucia o contaminada no requiere un proceso de desinfección especial ni tiene por qué ser programada para el final del día.
c. No se debe "cerrar" ni "clausurar" quirófanos, ni tampoco aplicar el viejo y empírico criterio de "descanso".

Recomendaciones

1. La responsabilidad de un ambiente quirúrgico limpio es compartida por epidemiología, la jefatura de cirugía y la jefatura de enfermería de quirófano.
2. El ambiente quirúrgico se debe limpiar rutinariamente para minimizar el polvo, la pelusa, la suciedad, los fluidos corporales y la carga microbiana.
3. Se recomienda que antes de comenzar la jornada de trabajo se efectúe la limpieza diaria de las superficies horizontales, incluyendo superficies de

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 14–9. Limpieza y desinfección de superficies en servicios de salud

Equipamiento	Técnica	Actuación
Cubículo de paciente : cama (colchón, pies y cabecera), mesa, soporte de suero, basurero, escalera, biombos, abrazadera	Limpieza o desinfección o ambas	Realizar la limpieza con agua y jabón o detergente. Friccionar con alcohol a 70% u otro desinfectante indicado por SCIH luego del alta del paciente. Se recomienda utilizar guantes de colores diferentes para hacer la limpieza de pisos y mobiliarios
Paredes	Limpieza, desinfección o ambas	Realizar la limpieza con agua y jabón o detergente. Hacer movimientos unidireccionales (de arriba hacia abajo)
Basurero	Limpieza, desinfección o ambas	Realizar la limpieza con agua y jabón o detergente
Escalera	Limpieza, desinfección o ambas	Realizar la limpieza con agua y jabón o detergente
Techo	Limpieza con barrido húmedo	Utilizar un paño húmedo para retirar el polvo
Piso	Limpieza, desinfección o ambas	Diariamente: barrido húmedo, enjabonar, enjuagar y secar (siempre iniciándolo por los bordes y llevándolo de tal forma que no atrape el tránsito) Semanalmente: lavar con máquina utilizando jabón o detergente. Encerar con cera acrílica y pulir conforme sea necesario. *Nota:* ante la presencia de materia orgánica, retirar el exceso con toalla de papel o con auxilio de una pala, realizar la limpieza y proceder con la técnica de desinfección. Debe utilizarse cubreboca y lentes para protección
Ventanas , vidrios, puertas y luminarias	Limpieza o desinfección	Realizar la limpieza con agua y jabón o detergente
Teléfono	Limpieza, desinfección o ambas	Ante la presencia de suciedad, limpiar con paño humedecido en agua limpia y secar. Friccionar con alcohol a 70% o utilizar algún otro desinfectante definido por el Comité de Infecciones
Jaboneras	Limpieza, desinfección o ambas	Interior y exterior: realizar la limpieza con agua y jabón o detergente. Friccionar con alcohol a 70% o utilizar algún otro desinfectante definido por el Comité de Infecciones. Cambiar el repuesto siempre que sea necesario
Papeleras	Limpieza, desinfección o ambas	Realizar la limpieza con agua y jabón o detergente. Enjuagar y secar. Friccionar con alcohol a 70% o utilizar algún otro desinfectante definido por el Comité de infecciones. Abastecer siempre que sea necesario

Cuadro 14–9. Limpieza y desinfección de superficies en servicios de salud (continuación)

Equipamiento	Técnica	Actuación
Sillas y estantes	Limpieza, desinfección o ambas	Realizar la limpieza con agua y jabón o detergente. Enjuagar y secar. Friccionar con alcohol a 70% o utilizar algún otro desinfectante definido por el Comité de Infecciones. Abastecer siempre que sea necesario
Mesa quirúrgica (utilizar técnica de limpieza o desinfección, o de ambas)	Limpieza, desinfección o ambas	Retirar el exceso de secreciones con toalla de papel o un paño viejo. Acondicionar la basura conforme la NOM 087. Realizar la limpieza con agua y jabón o detergente. Enjuagar y secar. Friccionar la parte metálica y el colchón con alcohol a 70% o utilizar algún otro desinfectante definido por el Comité de Infecciones
Bebederos	Limpieza, desinfección o ambas	Realizar la limpieza con agua y jabón o detergente. Enjuagar y secar. Friccionar con alcohol a 70% o utilizar algún otro desinfectante definido por Epidemiología

Tomado de: Muñoz MJ *et al.: Recomendaciones para la limpieza ambiental de áreas quirúrgicas.* Ministerio de Salud Pública, 2009:13–19.

trabajo y el equipo de la sala: móviles (mesas para instrumental, electrocauterio) y estáticos (lámparas quirúrgicas, manijas de puertas). Se excluyen los pisos.

4. Todo equipo que entre en el quirófano debe estar limpio y libre de polvo.
5. La limpieza se hace entre cada procedimiento y al término de la jornada; se debe inspeccionar el equipamiento o los carros que requieran ser limpiados, antes de retirarlos del área.
6. Durante un procedimiento quirúrgico es necesario limpiar tan pronto como se ensucien las áreas con materia orgánica, fuera del campo estéril, usando un producto detergente/germicida; para ello se debe usar el EPI, que es obligatorio por el riesgo de contacto directo con el material infeccioso.
7. Si el derrame es pequeño (menor o igual a 10 mL) se recomienda absorberlo con una toalla de papel y luego se debe limpiar el área. Se recomienda una solución 1:100 de hipoclorito de sodio.
8. Las soluciones de hipoclorito se deben usar diluidas del día, recordando que no se deben usar sobre metales por su efecto corrosivo. Deberá optarse por algún otro desinfectante de bajo nivel y para superficies pequeñas se recomienda el uso de fricciones con alcohol a 70%.
9. Para las superficies de alto contacto o las superficies de los equipos médicos (máquina de anestesia, electrocauterio) es recomendable el uso de un desinfectante de bajo nivel.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

10. Todas las muestras obtenidas en las salas de operaciones (órganos, tejidos, sangre, líquidos, etc.) se deben colocar en el contenedor impermeable para su traslado.
11. El equipo que se vea sucio deberá ser limpiado.
12. No está permitido el uso de desinfectantes de alto nivel; deben evitarse los desinfectantes que tengan formaldehído, fenoles o glutaraldehído.
13. Paredes, puertas, lámparas cialíticas y techos deben ser limpiados si tienen suciedad visible (polvo, salpicaduras, etc.).
14. Después de cada acto operatorio se debe revisar la mesa de operaciones movilizándola, para detectar suciedad u objetos que hayan podido caer durante el acto quirúrgico. La limpieza debe delimitarse a un área de 1 a 1.2 m del campo quirúrgico donde esté visiblemente sucio, limpiar con mopa o paño de piso.
15. Si la suciedad es muy voluminosa es aconsejable el cambio de solución de limpieza en el procedimiento.
16. No existe evidencia científica que sustente la limpieza de todo el piso entre procedimientos, por lo que no se recomienda.
17. Colocar los RPBI en el contenedor específico (NOM 087).
18. Una vez al día, durante los días que haya actividad quirúrgica, se debe proceder a la limpieza terminal (luego de finalizar la última cirugía del día o durante el turno nocturno); en este momento se incluye la limpieza del piso en toda su extensión y debajo de la mesa de operaciones. Debe aplicarse desinfección con paño húmedo o fricción e incluir los equipos montados o fijos al techo, incluyendo pasillos, área de lavado quirúrgico, muebles y equipo.
19. La limpieza de otras áreas, como la sala de almacenamiento, oficinas y vestidores, se debe programar con frecuencia tal que se evite que las áreas presenten polvo visible.
20. La limpieza de fin de semana debe incluir un aseo de las ruedas del equipo, evitando acúmulo de restos de sutura y que se traben.
21. No se recomienda el uso de dispensadores de jabón líquido, ya que pueden servir de reservorio o fuente de infección de microorganismos.
22. Se recomienda el monitoreo microbiológico y periódico de los detergentes recibidos de distintos fabricantes.
23. Todo el material usado para la limpieza debe ser limpiado y almacenado de manera adecuada.
24. Recambiar con frecuencia la preparación del desinfectante y de los paños de piso o de mopa, la forma de limpieza, etc.
25. Algunos procedimientos quirúrgicos donde no se produce suciedad o derrames sanguíneos ni de otros fluidos corporales no necesitarán limpieza entre uno y otro acto, dado que podría retrasarse mucho la programación

Cuadro 14–10. Métodos potenciales para desarrollar superficies autodesinfectantes

Método	Alternativas
Superficies impregnadas con un metal	Plata, cobre
Superficies impregnadas con un germicida	Triclosán; tensoactivo antimicrobiano/sal de amonio cuaternario
Misceláneos	Topografía alterada; recubrimientos antimicrobianos activados por la luz

Fuente: *Guía para la desinfección y esterilización en Centros de salud.* 2008.

del día sin obtener beneficio alguno; por ejemplo: en cirugía de catarata, colocación de tubos transtimpánicos.

26. La técnica de "pulverizar" un desinfectante es un método insatisfactorio de descontaminación del aire y las superficies, y no se recomienda en el control de infecciones asociadas a la atención sanitaria. Se debe evitar el uso de desinfectantes ambientales que contengan glutaraldehído, ácido peracético y formaldehído.

No obstante todo lo anterior, muchos métodos de limpieza no evitan la recolonización microbiana de las superficies; por lo tanto, están siendo exploradas[14] las nuevas tecnologías que proporcionan un efecto sostenido (como las superficies impregnadas de materiales antimicrobianos). Esto pone de relieve la necesidad de considerar otras estrategias, además de la limpieza en el mantenimiento (cuadro 14–10).

Metales: plata, hierro y cobre[2]

Se ha documentado la inactivación de bacterias en las superficies de acero inoxidable por la zeolita, recubrimientos cerámicos que contienen iones de plata y zinc.

Cobre

En 2008 la EPA aprobó el cobre y sus aleaciones como materiales antimicrobianos; cuando se incorporan aleaciones de cobre (mayor que o igual a 58%) a diversos accesorios y mobiliario del hospital se logra reducir los microorganismos en una superficie, pudiendo reducirse el riesgo de que los pacientes adquieran la infección en los entornos sanitarios. Los iones de cobre interfieren en varias actividades metabólicas de los microorganismos e interrumpen la integridad del DNA celular.[15]

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Autodesinfección de superficies o *self–sanitizing*[16]

La eliminación de los microorganismos requiere que haya contacto directo con la superficie. También se ha utilizado el término "asesinato de contacto".

Una tecnología de superficie que reduce la presencia microbiana entre los episodios de limpieza podría disminuir el riesgo de transmisión de patógenos y mejorar las prácticas de descontaminación medioambiental existentes. En este estudio un patrón de superficie ordenada observado al microscopio llamado *Sharklet*® fue probado por su capacidad para reducir la contaminación microbiana sin el uso de agentes antimicrobiano.

A diferencia de la mayoría de las escamas de los peces, que son planas y lisas, las escamas de tiburón tienen una textura similar al papel de lija, según Bodensteiner.

Las escamas de tiburón, llamadas dentículos dérmicos, se disponen en forma de diamante microscópico.

Cada escala tiene un principio pico que sobresale de su centro. Esto crea diminutos puntos de arrastre sobre la piel del tiburón en lugar de un punto de arrastre más grande que empuja a través del agua. Pequeños puntos de arrastre ayudan a reducir la fricción y permiten que los tiburones naden más rápidamente y con más facilidad que otros peces.

Además, la rugosidad de la piel del tiburón hace que a las bacterias y los organismos marinos les sea difícil adherirse a su superficie.

Sharklet Technology LLC, una empresa de la Universidad de Florida, ha estado utilizando el modelo del patrón de la piel de un tiburón de Galápagos de piel de tiburón de ingeniería.

Hay dos hipótesis acerca de por qué han surgido las obras de diseño:

1. En primer lugar, la superficie crea una zona energéticamente inestable para las bacterias. La energía que necesitaría el organismo para establecer un hogar en la superficie es más de lo que está dispuesto a gastar, así que buscará otro lugar para establecerse.
2. En segundo lugar, la superficie detendría la agrupación de percebes y otros organismos marinos al no permitir que se envíen señales entre sí, según Mark Spiecker, vicepresidente de *Sharklet Technology.*[25]

El *Sharklet micropatrón no–kill* es una modificación de la superficie que se puede imprimir en una variedad de materiales, incluyendo elastómero de silicona, tal como se representa en micrografías electrónicas de barrido del micropatrón con surcos ahuecados de diferentes longitudes de la izquierda y la versión alternativa del modelo *Sharklet* con las características planteadas por la derecha. Las barras de escala en ambas micrografías son de 20 micras (figura 14–3).

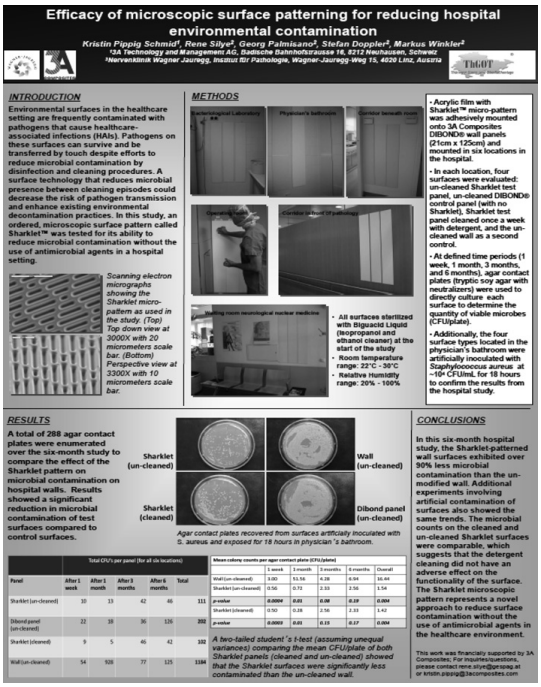


Figura 14–3. Micrografías electrónicas de barrido que muestran la *Sharklet micropatrón* tal como se utiliza en el estudio. Vista en perspectiva a 3300 X con 10 bar escala de micrómetros. Tomado de: Weber AJ *et al.:* Autodesinfección de superficies. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012;33(1):3–9.

CONCLUSIONES

La historia de la esterilización y la desinfección conduce a preguntarse qué hay realmente nuevo y si hoy se está viendo variaciones de descubrimientos hechos en los siglos XVIII y XIX, así como en los primeros años del XXI. Es importante mencionar que la mayoría de los manuales para el proceso de limpieza y desinfección hospitalaria en México no están actualizados, por lo que sería importante que quienes toman las decisiones a niveles normativos realizaran acciones para actualizar e implementar los nuevos métodos para mantener la higiene ambiental hospitalaria.

Es importante decidir en consenso (epidemiología, administración y laboratorio, incluyendo a todos los servicios involucrados), la adquisición y la revisión de los agentes desinfectantes que se utilizarán en las diferentes áreas hospitalarias, evaluando no sólo el costo sino su eficacia y los posibles riesgos a que esté expuesto el personal a cargo de la limpieza y desinfección hospitalaria.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Se considera que incluso si todo el personal de salud realizara la higiene de manos en los cinco momentos, el objetivo se vería reducido si el medio ambiente estuviera altamente contaminado.

Los conceptos actuales deben ser de dominio general en las unidades médicas, además de contar con la información actualizada del uso y el manejo de los agentes de los desinfectantes físicos y químicos.

La información contenida en este documento contribuye a disminuir las infecciones nosocomiales y los riesgos del personal y cumple con el objetivo de calidad basado en la seguridad del paciente.

REFERENCIAS

1. Guidelines for Environmental Infection Control in Health–Care Facilities. Recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2003;52:No RR10.
2. *Guideline for Disinfection and Sterilization in Healthcare Facilities,* 2008.
3. **Rutala WA, Weber DJ:** *Guideline for disinfection and sterilization in healthcare facilities.* The Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC), 2008.
4. Limpieza, desinfección y esterilización. Antisépticos y desinfectantes. 5ª ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
5. Manual para limpieza y desinfección de las unidades del IMSS. Instituto Mexicano del Seguro Social, Dirección administrativa. Coordinación de Construcción, Conservación y Equipamiento. División de Conservación, 2008.
6. **Torres García LL, Espuñes Vergel J, Merino González J, Navarro Sola MD, Soriano Obradors F *et al.:*** *Limpieza del bloque quirúrgico y otras áreas críticas*. ACICI, Asociación Catalana de Enfermedades, Control de Infecciones, 2003.
7. **Ducel G, Fabry J, Nicolle L, Girard R, Perraud R *et al.:*** *Prevención de las infecciones nosocomiales. Guía práctica.* 2ª ed. Organización Mundial de la Salud, 2002. WHO/CDS/CSR/EPH/2002.12.
8. US Food and Drug Administration: *Medical devices: adequate directions for use.* 21 CFR Part 801.5, 807.87e.
9. Centers for Disease Control and Prevention: Guidelines for environmental infection control in healthcare facilities: Recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMRWR* 2003;52(No. RR–10):1–48.
10. **Cesario A, Assad C, Silva Amorim E, Reinehr Pontes E, Onzi Siliprandi E *et al.:*** *Limpieza y desinfección de superficies hospitalarias.* Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria, 2010. www.anvisa.gob.br.
11. **Basso M, Abreu ES:** *Limpieza, desinfección de artigos e áreas hospitalares e anti–sepsia.* 2ª ed. São Paulo, APECIH, Asociación Paulista de Estude los e Control de Infecciones Hospitalar, 2004:18–33.
12. **Acosta Gio E, Herrero Farías A, Mata Portuguez VH:** Cloruro de benzalconio: inaceptable para esterilizar o desinfectar instrumental médico o dental. *Salud Pública Mex* 2001;43: 570–573.
13. **Muñoz MJ, Fernández Galeano M, Basso J, Ríos G, Bagnulo H:** *Recomendaciones para la limpieza ambiental de áreas quirúrgicas.* Ministerio de Salud Pública. Dirección General de la Salud. Comisión Nacional Asesora de Prevención de Infecciones Hospitalarias.

14. **Taylor L, Phillips P, Hastings R:** Reduction of bacterial contamination in a healthcare environment by silver antimicrobial technology. *J Infect Prevent* 2009;10:6–12.
15. **Karpanen TJ, Casey AL, Lambert PA, Cookson BD, Path FRC *et al.*:** The antimicrobial efficacy of copper alloy furnishing in the clinical environment: A crossover study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012;33(1):3–9.
16. **Weber DJ, Rutala WA:** Self–disinfecting surfaces. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012; 33(1):3–9.
17. **Boyce J:** Environmental contamination makes an important contribution to hospital infection. *J Hosp Infect* 2007;65(Suppl 2):S50–S54.
18. **Otter JA, Yezli S, French GL:** The role played by contaminated surfaces in the transmission of nosocomial pathogens. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011;32:687–699.
19. **Rutala WA, Weber DJ:** New disinfection and sterilization methods. *Emerg Infect Dis* 2001;7:348–353.
20. **Kampf G, Kramer A:** Epidemiologic background of hand hygiene and evaluation of the most important agents for scrubs and rubs. *Clinical Microbiology Reviews* 2004;10:863–893.
21. **Apao Díaz J, Mastre Apao Y:** *Uso de los desinfectantes hasta el siglo XX*. La Habana, 2011.
22. www.dged.salud.gob.mx/contenidos/dess/descargas/NOCOCOM.EXT.pdf.
23. **Chitnis V, Chitnis S, Patil S, Chitnis D:** Practical limitations of disinfection of body fluid spills with 10 000 ppm sodium hypochlorite (NaOCl). *Am J Infect Control* 2004;32(5):306–308.
24. **Hugo WB:** A brief history of heat and chemical preservation and disinfection. *J Applied Bacteriol* 1991;71:9–18.
25. http://planet.wwu.edu/PDFs/2009_winter.pdf.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Sección II

Diagnóstico

15

Diagnóstico por imagen de las lesiones vasculares cerebrales

Miriam Zavala Pérez, Jenaro Díaz Ángeles, Bernardo Cruz Alonso, Vicente Mateo Martínez Galindo, Francisco José Avelar Garnica

INTRODUCCIÓN

En México las enfermedades vasculares se encuentran entre las primeras 10 causas de muerte y representan de 20 a 30% de la mortalidad general. La enfermedad vascular cerebral (EVC) en sus variantes hemorrágica o isquémica es la más frecuente[6,10] (figura 15–1).

Los pacientes con sospecha clínica de sufrir un evento vascular cerebral (cerebrovascular), cualquiera que sea su origen, son valorados inicialmente en el servicio de urgencias hospitalarias, en donde se solicitan métodos de imagen para confirmar, descartar o precisar el diagnóstico clínico de enfermedad vascular cerebral y así poder valorar su localización y su extensión.

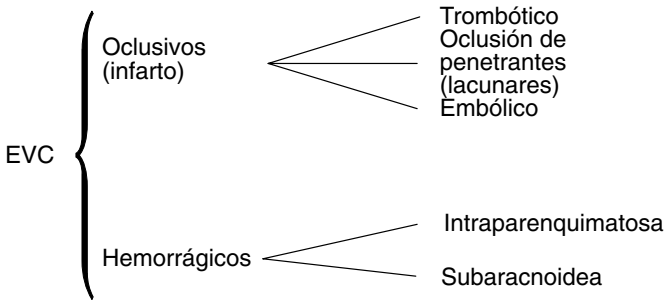


Figura 15–1. Clasificación de la enfermedad cerebrovascular.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

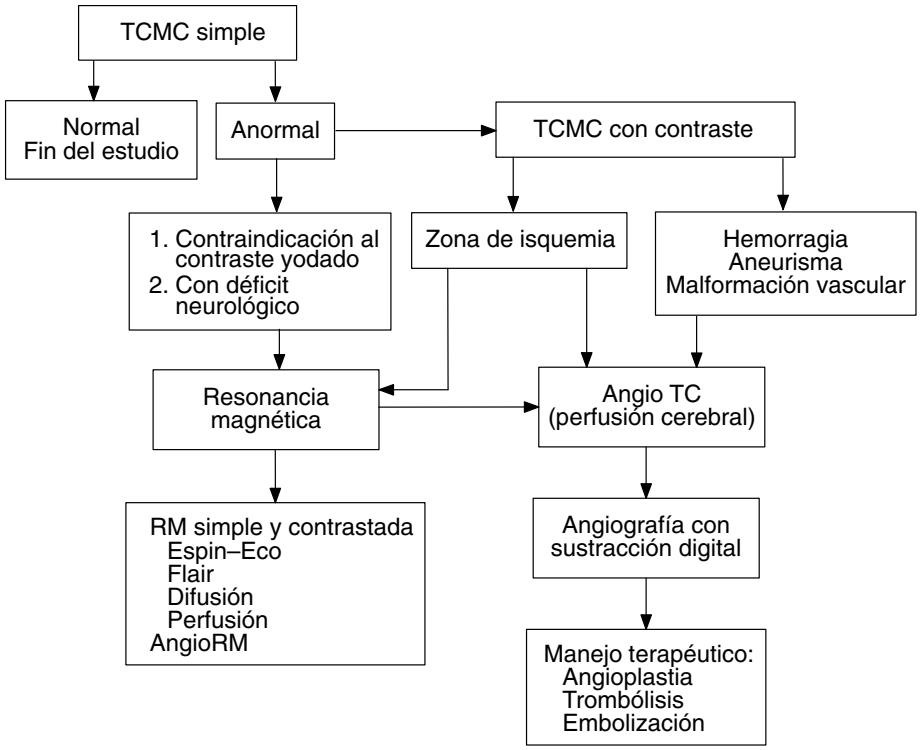


Figura 15–2. Algoritmo para diagnóstico de enfermedad vascular cerebral.

En este capítulo se describirán los algoritmos de mayor eficiencia, tomando en cuenta las condiciones del individuo (figura 15–2).

La solicitud de estudios de imagen puede modificarse por el tiempo de evolución y el estado clínico. Los de mayor sensibilidad y especificidad son:

1. Tomografía computarizada multicorte (TCMC).
2. Resonancia magnética (RM).
3. Angiografía cerebral con sustracción digital (ASD).

Cada una de estas técnicas aporta información muy importante e indispensable para la correcta y oportuna atención de los pacientes.

Por la expedita cantidad y calidad de información sumada a la amplia disponibilidad de equipos en un gran número de unidades hospitalarias en el sector oficial, privado o de beneficencia, la tomografía computarizada multicorte es el método de imagen inicial ante la presunción de lesiones de origen vascular cerebral. Permite en un alto porcentaje de pacientes establecer el diagnóstico con oportunidad y certeza.[5,7]

En la actualidad, la tomografía computarizada multicorte (multidetector o multicanal) puede realizar simultáneamente desde 2 hasta 320 cortes (o más) por cada rotación de fracción de segundo; por lo tanto, la información obtenida permite identificar, caracterizar y clasificar el proceso nosológico como isquémico o hemorrágico. En el servicio en el que laboran los autores se cuenta con dos equipos: uno de 16 detectores, modelo *BrigthSpeed,* y el otro de 64 detectores, modelo *Aquillion;* ambos cuentan con un inyector dual modelo *Stellant,* que es una herramienta fundamental para lograr opacificaciones vasculares ideales.

En la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) CMN "Siglo XXI" del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), mensualmente se hacen entre 480 y 500 exploraciones del encéfalo, lo que representa 30% de la totalidad de exploraciones mediante TCMC. De los estudios encefálicos, 15% se han realizado ante la sospecha de evento vascular cerebral; en 40% se confirma una causa hemorrágica, mientras que el origen isquémico representa el 60% restante.

En el caso de los eventos hemorrágicos, la administración intravenosa de 30 a 50 mL de medio de contraste no iónico, de preferencia en concentraciones de 300 a 370 mg/mL de yodo, destaca con gran nitidez y detalle las estructuras vasculares, arteriales y venosas, coadyuvando así al diagnóstico diferencial de las lesiones de origen vascular, como trombosis, aneurismas, malformaciones arteriovenosas, hemangiomas o tumores con transformación hemorrágica o isquémica. Es importante destacar que la opacificación vascular es directamente proporcional a la cantidad de yodo por mililitro; así, las concentraciones de 370 mg/mL de yodo son las ideales en la TCMC.

El estudio se realiza tanto en fase simple como contrastada. En la primera se valora la ausencia o la presencia de hemorragia intracraneal, la cual puede ser intraaxial o extraaxial. La TCMC identifica de manera temprana la hemorragia así como sus repercusiones, a saber: edema cerebral y dilatación del sistema ventricular, entre otras.

Los parámetros para realizar las angiotomografías son: angulación del *gantry* en la línea orbitomeatal, empezando justo por arriba del arco posterior de C1, la cual debe cubrir el círculo arterial de la base del cráneo (polígono de Willis), con colimación de 1 a 1.5 mm y velocidad de la tabla de 1 a 1.5 mm/seg *(pitch* 1). Se utiliza medio de contraste yodado no iónico por vía intravenosa en una concentración que puede variar entre 300 y 370 mg de yodo por mililitro. Su administración se hace a través de una vena antecubital, certificando con solución salina la permeabilidad y la tolerancia para inyectar a una velocidad promedio de 3 mL/seg. El tiempo de exploración varía según el número de detectores y el espesor de corte seleccionado; en el caso de los autores es de 6 a 10 seg en el TCMC 16, y de 4 a 8 seg en el TCMC 64. Al finalizar la exploración, de preferencia en la estación de trabajo remota, se invierte el tiempo necesario para hacer las reconstrucciones multiplanares, a máxima intensidad de proyección (MIP) y tridimensionales, así

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

como la sustracción de estructuras o tejidos que ayudan mucho a la precisión diagnóstica o al plan quirúrgico. Además, se cuenta con endoscopia virtual para profundizar en el análisis de las estructuras vasculares o del sistema ventricular.[11,15,16]

ENFERMEDAD CEREBRAL ISQUÉMICA EN FASE AGUDA

El concepto actual del tratamiento para la isquemia cerebral ha sido tal que los diferentes métodos de imagen utilizados para su diagnóstico temprano han cobrado relevancia. La tomografía computarizada multicorte es el método mediante el cual el evento isquémico suele detectarse en las primeras 24 a 48 h, ya que hay evidencia de casos diagnosticados en las 3 a 5 h del inicio de la sintomatología. El advenimiento de nueva tecnología en los equipos de tomografía computarizada, incluyendo los *software* de perfusión y la angiotomografía, ha ayudado a establecer diagnósticos más precisos y de manera más oportuna.[9,10,12]

La RM, a través de la difusión y la perfusión, tiene la ventaja de demostrar el área de penumbra en etapas más tempranas (infarto hiperagudo).

Tomográficamente se observan los siguientes signos tempranos de isquemia:

1. Signo del vaso hiperdenso.
2. Pérdida de la hendidura insular.
3. Hipodensidad de núcleos lenticulares.
4. Pérdida de diferenciación entre la sustancia gris y la blanca.

El signo del vaso hiperdenso traduce un trombo intraluminal, mientras que los tres signos restantes hablan del edema cerebral que se presenta de manera hiperaguda. Se ha demostrado que estos signos se observan en 75% de los pacientes con infarto en el territorio de las arterias cerebrales medias.[5,7]

Es importante comentar que las modificaciones, tanto en la amplitud como en el centro de ventana, incrementan la sensibilidad por este método de imagen.

Por otro lado, las ventajas conocidas en cuanto a la perfusión por TCMC para la valoración del área de penumbra son:

1. Fácil acceso.
2. Rápida adquisición de las imágenes.
3. Toma significativa de las densidades.
4. Método alternativo en pacientes con contraindicación para RM (figuras 15–3 y 15–4).

Angiografía por TCMC

Es un buen método de imagen como parte de la valoración del paciente con isquemia cerebral aguda; aplica medio de contraste yodado (70 a 90 mL) con una con-

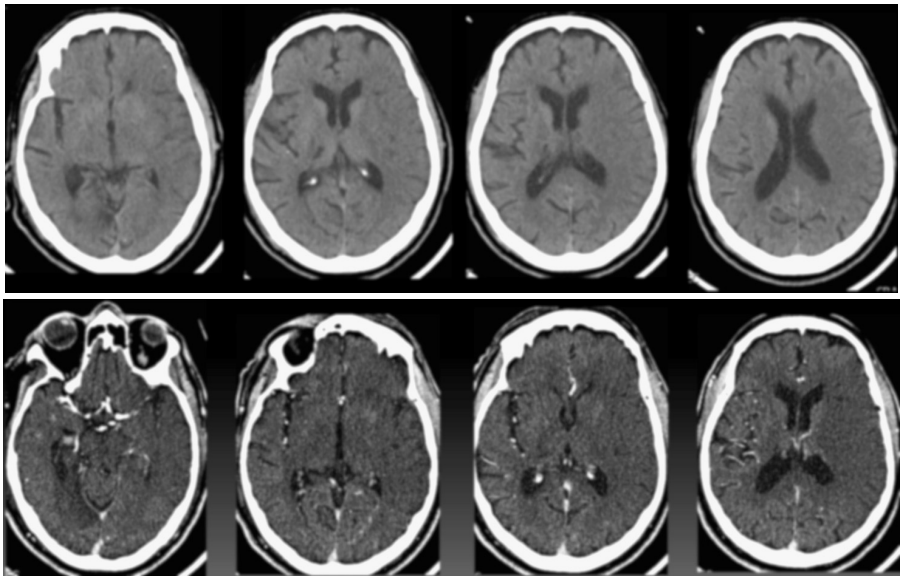


Figura 15–3. TCMC. ***A.*** Cortes axiales en fase simple en donde se demuestra pérdida de la hendidura insular, afectándose la corteza insular y la pared lateral del putamen izquierdo compatibles con una enfermedad vascular embólica en fase hiperaguda. ***B.*** Angiotomografía que demuestra amputación de la arteria cerebral media izquierda (ACMI) en su segmento M1, así como edema cerebral e hipodensidad parenquimatosa en territorio de ACMI.

centración de 350 a 370 mg I/mL para cubrir desde el arco aórtico hasta llegar por arriba del círculo arterial de la base del cráneo (polígono de Willis). Posteriormente se efectúan reconstrucciones multiplanares, máxima proyección de intensidad (MIP), 3D y volumétricas con o sin sustracción de estructuras óseas y vasculares (figura 15–5). Con esta técnica es posible una rápida valoración del sitio de oclusión de vasos tanto intracraneales como extracraneales, lo que permite tomar decisiones terapéuticas oportunas.

La angiografía por TCMC es segura y las complicaciones relacionadas con la administración del medio de contraste yodado son excepcionales y reversibles.[14]

Resonancia magnética

Aunque en estos pacientes los métodos de imagen siempre han desempeñado un papel importante, su objetivo era descartar otros diagnósticos y evaluar posibles lesiones susceptibles de tratamiento quirúrgico. Actualmente surge una nueva etapa en la atención de estas entidades, la cual está enfocada en el tratamiento

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

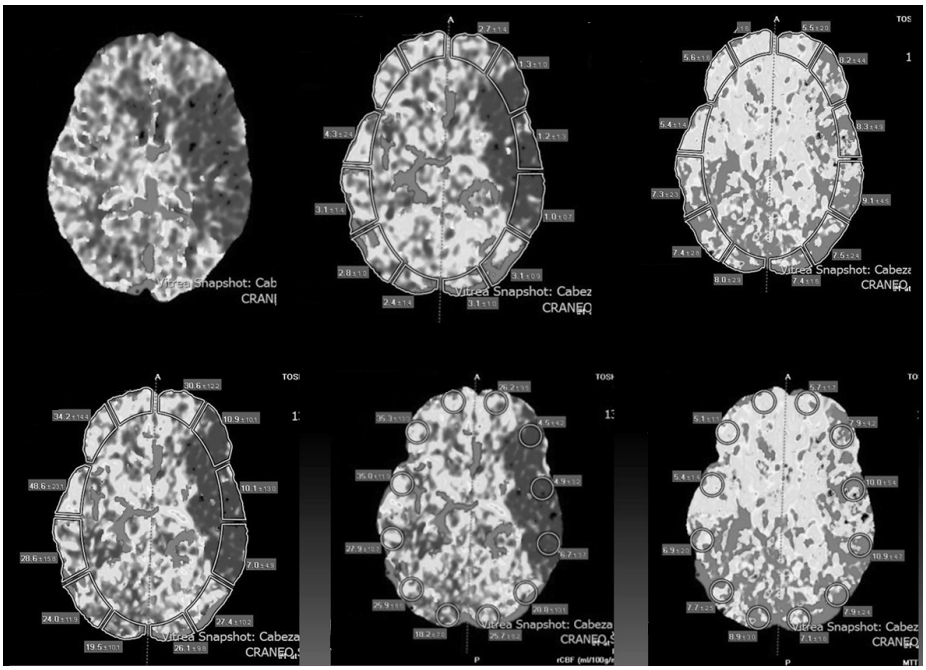


Figura 15–4. TCMC con perfusión cerebral que demuestra una reducción importante del flujo sanguíneo cerebral (CBF), del volumen sanguíneo cerebral (CBF) y del tiempo de tránsito medio en la distribución de ACMI.

médico de la enfermedad incipiente. A la par, los avances en la imagen por resonancia magnética (IRM) han demostrado su sensibilidad para detectar infartos hiperagudos y han pasado a formar parte de los protocolos clínicos de evaluación. Además, las nuevas técnicas mediante difusión y perfusión pueden caracterizar el parénquima cerebral isquémico y distinguir el tejido necrótico; esta distinción crítica puede modificar en forma radical los algoritmos de tratamiento. Los eventos vasculares cerebrales se deben a tres causas principales: infarto cerebral, hemorragia parenquimatosa y hemorragia subaracnoidea.[4,13]

INFARTO CEREBRAL

El infarto cerebral es un proceso dinámico y en casi un tercio de los pacientes el déficit neurológico final se establece hasta el segundo día. Han surgido muchas estrategias terapéuticas nuevas, en particular con respecto a la protección del "parénquima cerebral en riesgo". El diagnóstico clínico puede ser a menudo incierto,

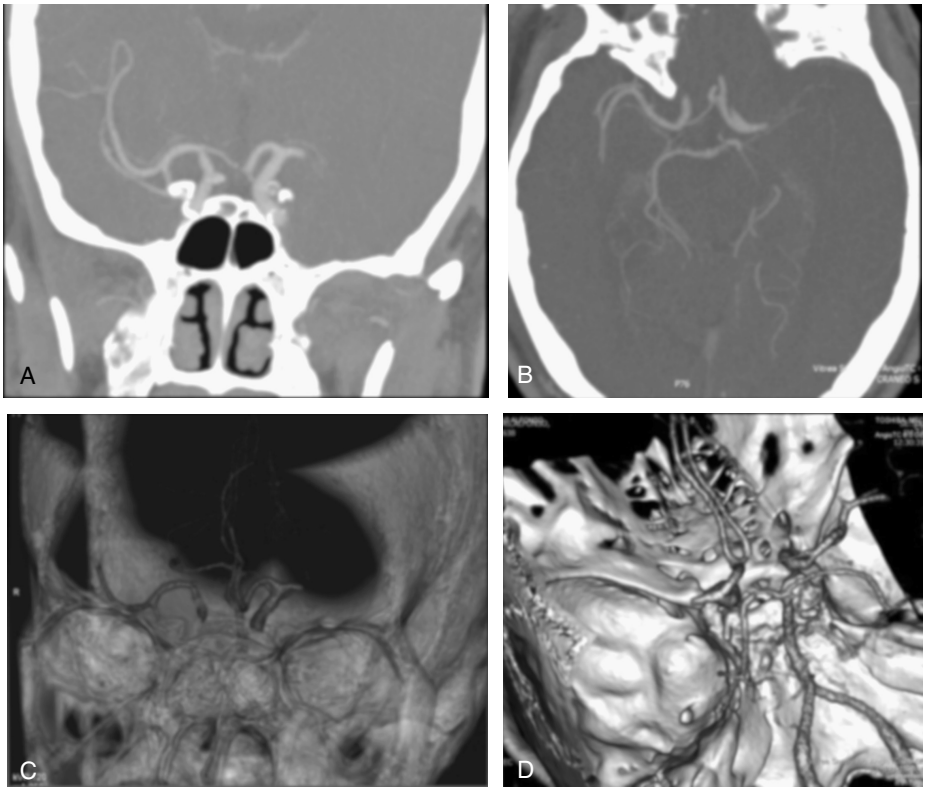


Figura 15–5. A y **B.** Reconstrucción coronal y axial en su máxima intensidad de proyección (MIP). ***C*** y ***D.*** Reconstrucción volumétrica y tridimensional que demuestran la amputación de la arteria cerebral media izquierda (ACMI).

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

sobre todo en pacientes de edad avanzada con déficit neurológicos preexistentes; en consecuencia, se requieren métodos diagnósticos; aunque la evaluación mediante tomografía computarizada multicorte (TCMC) es una técnica de diagnóstico establecida, está claro que puede ser inadecuada para la toma de decisiones respecto al tratamiento.

Por ello, en pacientes técnicamente aptos para someterse a un estudio de resonancia magnética este método de imagen proporciona más información que la TCMC y se convertirá en la modalidad de imagen de elección para la valoración de pacientes con sospecha de infarto cerebral.[13,14]

El medio de contraste en la exploración por RM ayuda significativamente en la detección, graduación y clasificación de los estadios de un infarto cerebral. Elster y Mody[2] fueron los primeros en describir cuatro diferentes tipos de reforzamiento en IRM:

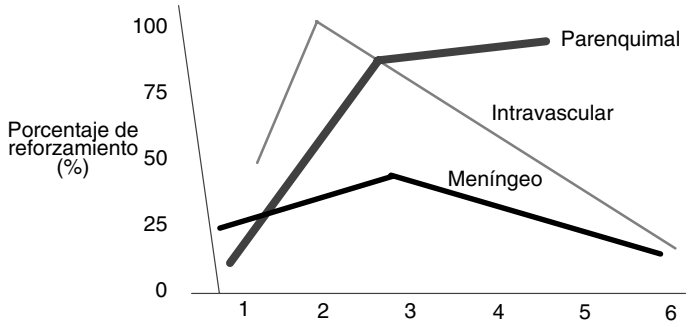


Figura 15–6. Patrones de reforzamiento en el infarto cerebral.

1. Intravascular.
2. Meníngeo.
3. Transicional.
4. Reforzamiento parenquimatoso.

Los dos primeros (intravascular y meníngeo) pueden ser de sustancial beneficio en la evaluación de pacientes con sospecha de infarto cerebral en especial durante las primeras 48 h, cuando el reforzamiento parenquimatoso típicamente está ausente y los hallazgos en secuencias T2 pueden resultar equívocos. En la figura 15–6 se muestra el curso en el tiempo de los diferentes tipos de reforzamiento.

Reforzamiento intravascular

La resonancia magnética es un método muy bueno para detectar signos tempranos, como el reforzamiento intravascular de aquellos vasos que irrigan una zona de infarto. Por lo común se observa en 75% de los infartos corticales con evolución de uno a tres días. Se considera que el mecanismo corresponde a un flujo lento y vasodilatación; por lo tanto, este signo no se ve en una arteria ocluida por completo, sino en una arteria permeable o parcialmente ocluida, donde el flujo sanguíneo se ha reducido. Se postula que este reforzamiento en regiones adyacentes a la anormalidad cerebral representa áreas del cerebro potencialmente en riesgo (figuras 15–7 y 15–8), por lo que el paciente deberá ser manejado de manera oportuna con una terapéutica temprana, para tratar de rescatar el tejido encefálico “viable”.

Reforzamiento meníngeo

Constituye la segunda forma de reforzamiento y se ve temprano en los infartos antes de que se haya establecido el reforzamiento parenquimatoso; se refiere a

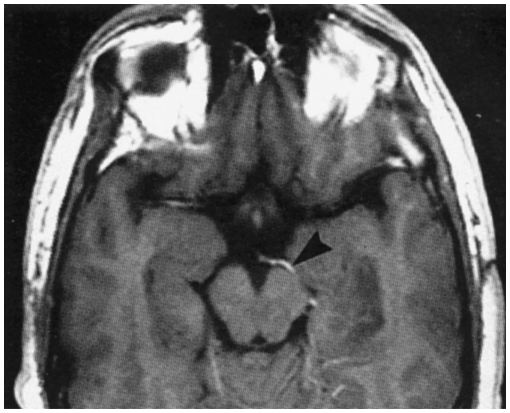


Figura 15–7. Reforzamiento intravascular. Impregnación dentro de los vasos que irrigan una zona de infarto y su evolución en días.

la impregnación de las meninges, en particular la duramadre adyacente a una zona de isquemia vista en alrededor de 35% de los infartos corticales con evolución de uno a tres días.

Esta impregnación no se ha observado en lesión de tallo ni en infarto profundo, ya que es posible que se deba a flujo colateral a través de la duramadre para irrigar el cerebro dañado (figuras 15–9 y 15–10).

Figura 15–8. Reforzamiento intravascular. Representa un mecanismo de flujo lento y vasodilatación. Este reforzamiento en regiones adyacentes a la anormalidad cerebral representa áreas del cerebro en riesgo.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Figura 15–9. Mecanismo de flujo a través de la duramadre para suministro sanguíneo del cerebro.

Reforzamiento transicional

En esta fase, la resonancia magnética demuestra los signos de reforzamiento intravascular o meníngeo que coexisten con evidencia temprana de ruptura de la barrera hematoencefálica (BHE). Esta imagen se observa típicamente entre los días tres y seis después de un infarto cerebral extenso. Los mecanismos a los cuales se atribuye incluyen obstrucción vascular, flujo lento y daño a la BHE (figura 15–11).

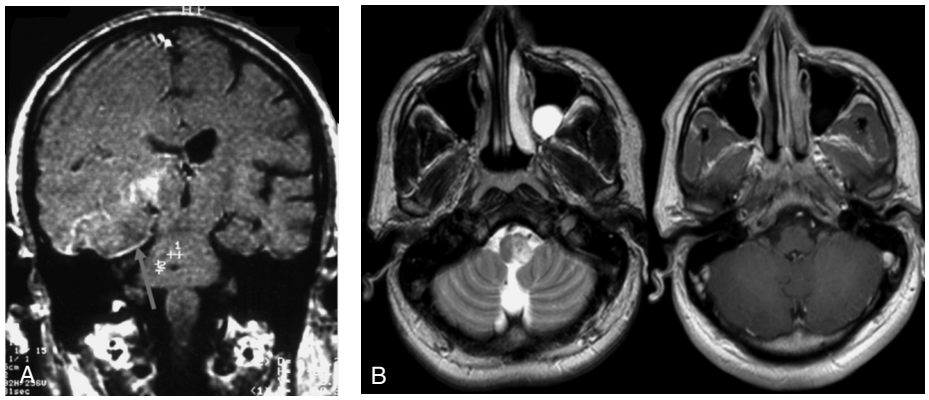


Figura 15–10. Reforzamiento meníngeo en infartos cerebrales. ***A.*** Impregnación dural adyacente a un infarto vista en 35% de infartos corticales de uno a tres días de evolución. ***B.*** No existe impregnación en infartos profundos ni del tallo. Obsérvese la lesión bulbar y la ausencia de modificación tras la administración del contraste.

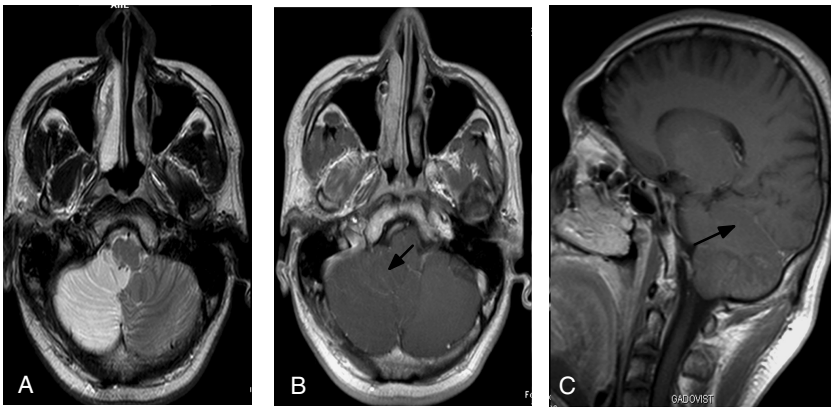


Figura 15–11. Imagen de reforzamiento transicional. ***A.*** Secuencia T2 que demuestra infarto extenso de la arteria cerebelosa posteroinferior (PICA). ***B*** y ***C.*** T1 axial y T1 sagital contrastadas donde se observa coexistencia de reforzamiento meníngeo

Reforzamiento parenquimatoso

Este tipo de reforzamiento rara vez se observa en el primer día del infarto, aunque sí puede ocurrir. Casi siempre se aprecia en los días 5 y 6. Su mecanismo primario es la lesión de la barrera hematoencefálica y, aunque se pueden observar diferentes patrones de reforzamiento, la forma clásica es una impregnación cortical y subcortical "giriforme". Sin embargo, este patrón puede no estar presente y, en cambio, verse un área hipointensa en forma de cuña o de aspecto "geográfico" (figura 15–12).

Efecto niebla en la IRM

El uso más importante de un agente de contraste para RM con respecto al reforzamiento parenquimatoso se refiere al llamado efecto niebla, visto en el infarto cerebral. En estos casos demostrados por RM es bastante evidente en la primera o segunda semanas y se manifiesta por una alta intensidad de señal en las secuencias T2; sin embargo, durante la segunda semana posictus puede observarse en imágenes T2 una notable disminución en la intensidad de la lesión. Se considera que esto se debe a una reducción en el edema y a fuga de proteínas de células en lisis. Durante este periodo el área de alta señal vista en imágenes ponderadas T2 puede involucionar e incluso desaparecer, dejando poca evidencia de una lesión mayor. Así, en esta presentación el reforzamiento con contraste auxilia de forma significativa en la detección y caracterización del mismo[5,13] (figura 15–13).

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

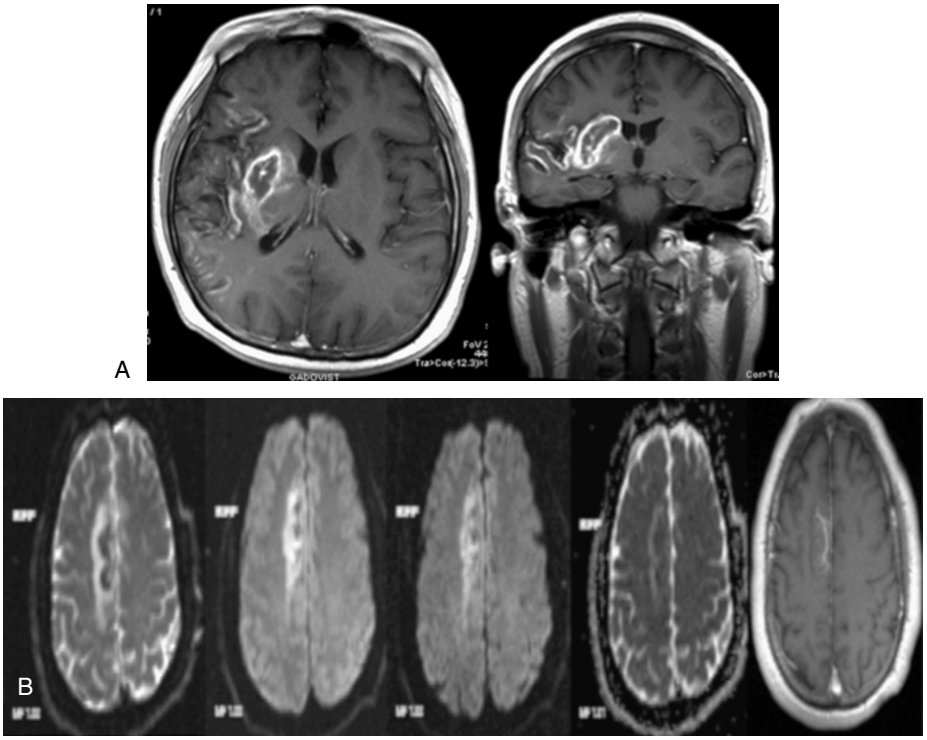


Figura 15–12. Reforzamiento parenquimatoso. ***A.*** Secuencias T1 axial y coronal con medio de contraste en infarto de arteria cerebral media derecha (ACMD) en donde se observa reforzamiento parenquimatoso. ***B.*** Secuencias en difusión, coeficiente de difusión aparente (CDA) y T1 contrastada con infarto en territorio de arteria cerebral anterior (ACA).

Actualmente la resonancia magnética es uno de los métodos protagónicos en el diagnóstico del infarto hiperagudo, utilizado en muchos centros hospitalarios como primer método de imagen[13] (figura 15–14).

ANGIOGRAFÍA POR SUSTRACCIÓN DIGITAL

Es el método ideal para evaluar las estructuras vasculares, porque opacifica la luz del vaso y permite seguir el medio de contraste en sus fases arterial, capilar y venosa. Desde 1956 Sven Ivan Seldinger estableció las bases metodológicas para su realización al desarrollar la técnica que ya lleva su nombre; ésta consiste en el uso de catéteres intraarteriales para establecer un acceso vascular que permita

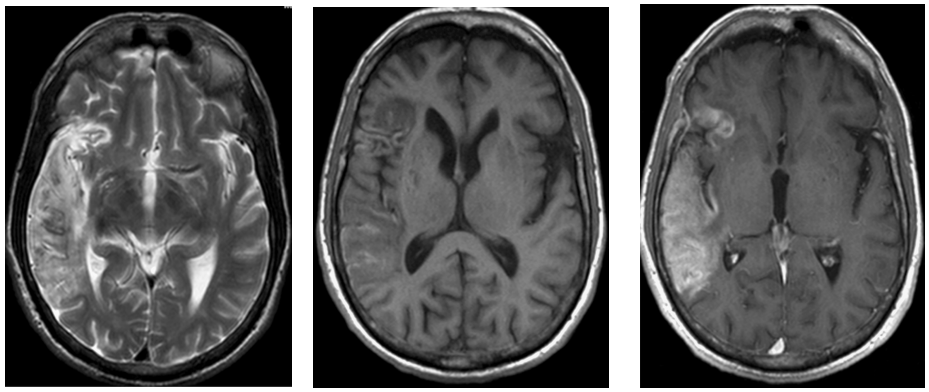


Figura 15–13. IRM con efecto niebla de un infarto no reciente de arteria cerebral media (ACM) derecha. Nótese la atrofia parenquimatosa y la persistente oclusión vascular.

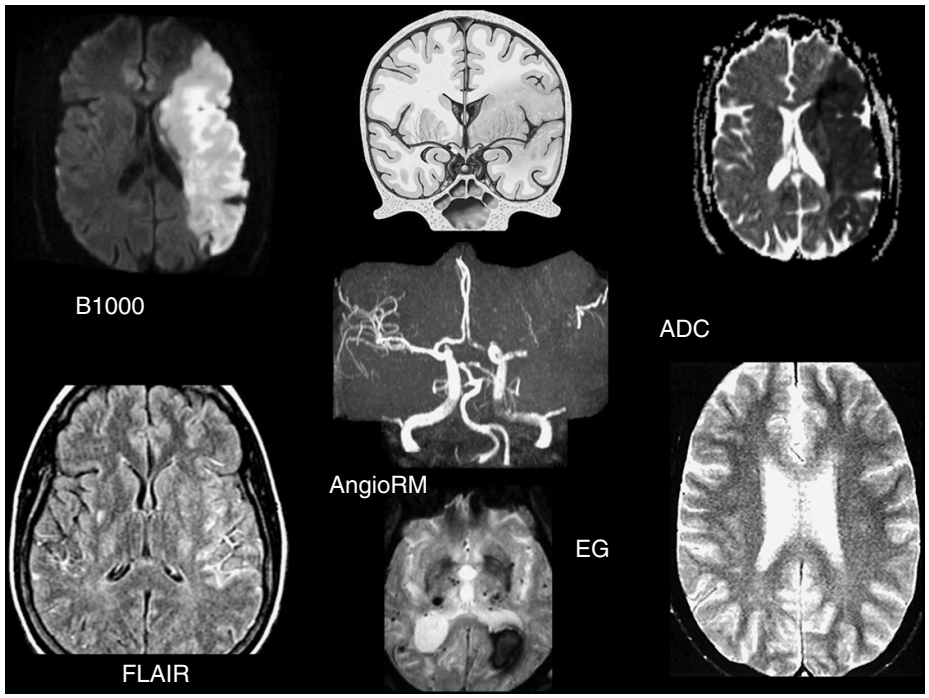


Figura 15–14. Diferentes secuencias de resonancia magnética en las que se demuestra de manera temprana (< 4 h) la presencia de un infarto hiperagudo.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

inyectar el medio de contraste selectivamente en el territorio vascular deseado. Es útil para valorar estructuras arteriales y venosas y poder establecer el diagnóstico de enfermedad embólica, aneurisma intracraneal, malformación arteriovenosa, fístula arteriovenosa, así como para caracterizar y delimitar su extensión.[3,5,10] En el departamento de imagen de la UMAE (CMN "Siglo XXI") se realiza en forma mensual un promedio de 60 angiografías cerebrales diagnósticas.

En los últimos 20 años la investigación y el desarrollo tecnológico han permitido mejorar las características (al lograr un calibre pequeño) de los catéteres de diagnóstico que funcionan como guía para que a través de ellos, con técnica coaxial que utiliza microguías y microcatéteres, pueda realizarse la navegación intravascular en arterias cerebrales. Gracias a ello el diagnóstico de la enfermedad vascular intracraneal es muy preciso y permite establecer el tratamiento de estas lesiones, lo que se denomina terapia endovascular neurológica.

ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL ISQUÉMICA

Genera una alta morbilidad y su diagnóstico inicial se hace fundamentalmente mediante estudios de imagen no invasivos, como la tomografía computarizada y la resonancia magnética. Sin embargo, la angiografía por sustracción digital es un método de imagen que además de opacificar la luz del vaso y delimitar las lesiones vasculares, localiza el sitio afectado y su extensión. Actualmente los avances tecnológicos tanto en tomografía computarizada como en resonancia magnética han logrado una alta sensibilidad y especificidad para demostrar las estructuras vasculares, además de establecer pruebas funcionales, dejando la angiografía por sustracción como preámbulo del tratamiento endovascular.

La causa más frecuente de un evento isquémico es la enfermedad aterosclerosa (que es la más frecuente a nivel carotídeo), la cual produce depósitos de lípidos que forman una placa que disminuye el diámetro vascular y genera turbulencia en el flujo sanguíneo. En ocasiones esta placa se complica y se ulcera, dando origen a émbolos que migran y ocluyen los vasos intracraneales, lo que genera el evento isquémico o infartos cerebrales. La angiografía al opacificar la luz del vaso delimita el tipo de daño, su localización y su extensión, y permite establecer un plan de tratamiento adecuado al cuadro clínico y el tiempo de evolución.[2,10]

En caso de un evento isquémico agudo, si los estudios de tomografía computarizada y resonancia magnética establecen que se trata de un evento oclusivo sin complicaciones hemorrágicas intracraneales, y logran demostrar el sitio de oclusión mediante angiorresonancia magnética y angiotomografía, en las primeras 3 h de ocurrido el evento la angiografía por sustracción digital permite delimitar

y caracterizar la oclusión arterial; asimismo, el acceso vascular mediante una técnica coaxial y el uso de microcatéteres y microguías permite alcanzar el trombo y establecer tratamiento *in situ,* inyectando en el interior del trombo enzimas como la urocinasa, la estreptocinasa o el factor activador tisular del plasminógeno, para lograr la lisis del mismo. Cuando no hay respuesta a este tratamiento, en algunos casos se puede intentar la extracción mecánica del trombo.

ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL HEMORRÁGICA

Representa uno de los eventos con mayor morbimortalidad hospitalaria; afecta predominantemente a la población en edad productiva, lo que genera un alto impacto económico en todos los aspectos. Entre las causas de hemorragias intracraneales no traumáticas destacan:

1. Aneurismas intracraneales.
2. Malformaciones vasculares.

Aneurismas intracraneales

Son lesiones comunes que se encuentran en 1 a 6% de los estudios de necropsia. Por fortuna muchos de ellos son pequeños, y se dice que entre 50 y 80% de este tipo de aneurismas no sangran durante la vida de un individuo; es decir, pueden permanecer asintomáticos o bien pueden romperse y manifestarse como hemorragia subaracnoidea. Esto suele suceder entre la cuarta y quinta décadas de la vida, con más frecuencia en las mujeres.[6,10,11]

Se ha señalado que entre las causas primarias de hemorragia subaracnoidea de tipo no traumático los aneurismas intracraneales dan cuenta de 80 a 90% de los casos. El pronóstico es malo y la mortalidad supera a 40%, lo cual tiene un impacto médico y social relevante.[1] En EUA, de 80 a 90% de las hemorragias subaracnoideas de origen no traumático son causadas por la ruptura de aneurismas. Cerca de 12% de los pacientes con hemorragia subaracnoidea mueren antes de llegar a un hospital, mientras que 40% de los pacientes hospitalizados fallecen durante el primer mes.[2] Los pacientes que sobreviven al periodo inicial tienen un alto porcentaje de morbilidad, lo cual es también un punto muy importante a nivel médico, social y económico, ya que el paciente, además de requerir cuidados de soporte de vida y rehabilitación, deja de ser productivo.

En cuanto a los métodos de imagen para el diagnóstico de aneurismas cerebrales, son en primera instancia la TCMC y la RM, ambas con sus modalidades angiográficas[10,14] (figuras 15–15, 15–16 y 15–17).

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

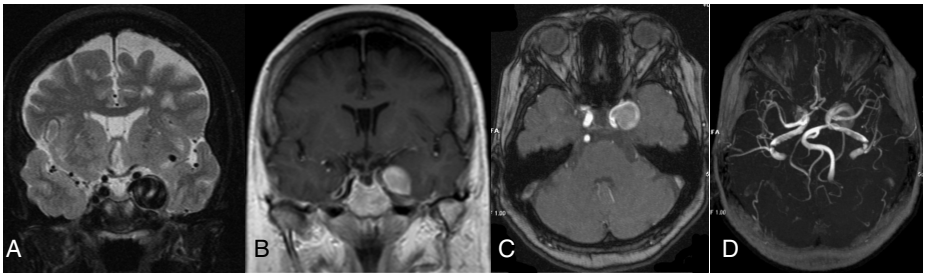


Figura 15–15. Secuencias en T2 ***(A),*** T1 contrastada ***(B)*** y angiorresonancia ***(C*** y ***D)*** en la que se demuestra lesión vascular relacionada con un aneurisma de la carótida izquierda.

Malformaciones vasculares

Son lesiones con una angioestructura y un comportamiento hemodinámico complejos; dichas malformaciones se clasifican en cuatro grupos básicos y sus tratamientos son muy diferentes:

1. Telangiectasias capilares.
2. Malformaciones cavernosas.
3. Angiomas venosos.

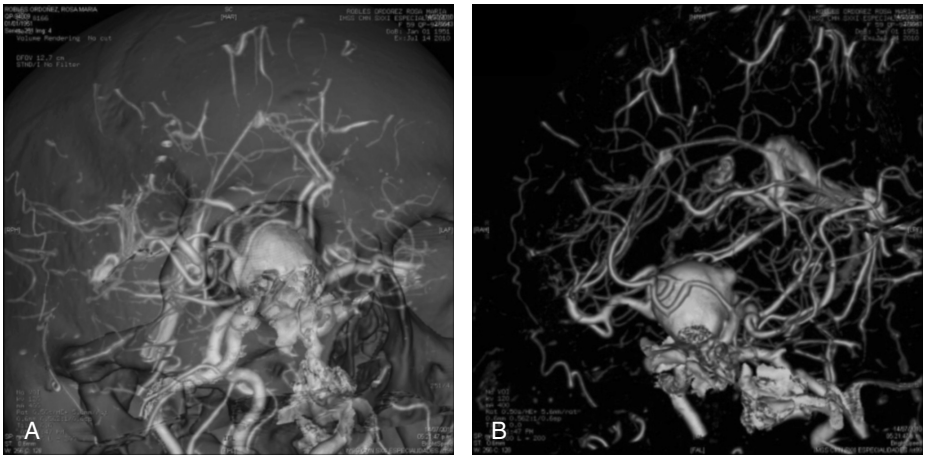


Figura 15–16. Angiotomografía con reconstrucción volumétrica en 3D y sustracción de estructuras venosas donde se observa imagen sacular relacionada con un aneurisma gigante de la arteria basilar, en una vista cefalocaudal ***(A)*** y posteroanterior ***(B).***

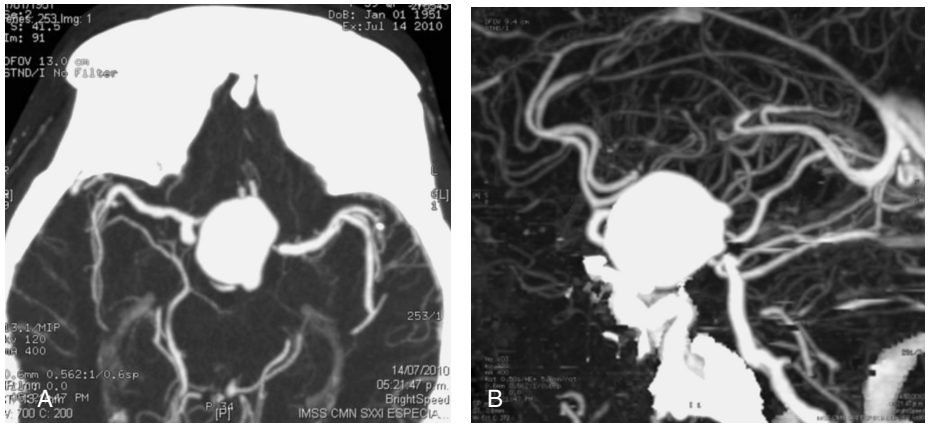


Figura 15–17. ***A.*** Corte axial en máxima intensidad de proyección (MIP) en donde se demuestra lesión aneurismática gigante dependiente de la arteria comunicante anterior sin afección de la arteria basilar. ***B.*** Reconstrucción sagital en MIP que corrobora el diagnóstico.

4. Malformaciones arteriovenosas.

Telangiectasias capilares

Las telangiectasias capilares son lesiones detectadas muy a menudo en estudios de necropsia, clínicamente silenciosas y, en ocasiones, asociadas a hemorragia intracraneal; por lo regular no requieren tratamiento endovascular.

Malformaciones cavernosas

Las malformaciones cavernosas son lesiones solitarias que se presentan entre los 20 y los 40 años de edad. Se asocian a crisis convulsivas, cefalea y deterioro neurológico focal relacionado con hemorragia. El riesgo de sangrado de estas lesiones es de 0.5 a 1% por año y su tratamiento es quirúrgico.

Angiomas venosos

En su mayoría son lesiones asintomáticas encontradas de manera incidental, siendo la malformación vascular cerebral la más frecuente en hasta 60% de las necropsias.

No hay predilección por género ni por edad. No requieren tratamiento, ya que al intentar resecarlas hay una alta probabilidad de que se presente un infarto venoso.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Malformaciones arteriovenosas

Éstas afectan predominantemente a gente joven; su cuadro clínico en 50% de los casos es por hemorragia y se asocian a cuadros de cefalea y crisis convulsivas con deterioro neurológico por fenómeno de robo. En 25% de los casos se presenta hemorragia antes de los 15 años de edad, pero lo más común es que se manifieste entre los 20 y los 40 años (50% de los casos); hacia los 50 años, 95% de las malformaciones se han tornado totalmente sintomáticas. El riesgo de hemorragia es de 4% anual, y cada evento hemorrágico tiene 30% de riesgo de mortalidad y 25% de morbilidad prolongada.

Algunos factores asociados al riesgo de hemorragia son la presencia de un patrón de drenaje venoso profundo y periventricular, así como la existencia de aneurismas intranidales.[13]

El tratamiento de este padecimiento es complejo, el uso de la clasificación o escala de Spetzler–Martin (cuadro 15–1) ayuda a evaluar la complejidad de la malformación, asignando una calificación en puntos dependiendo de la localización, el drenaje venoso y el tamaño de la malformación.

La evaluación integral de estos factores implica que el riesgo de complicaciones por tratamiento de esta enfermedad es menor a la evolución natural del padecimiento, pero cuanto mayor sea el grado de la malformación, más se incrementa el riesgo de complicaciones (cuadro 15–2).

El desarrollo de las técnicas endovasculares para el tratamiento de estos padecimientos ha disminuido los riesgos quirúrgicos y mejorado el pronóstico funcional y de vida de estos pacientes. Por este motivo se debe considerar como primera opción la embolización selectiva en el tratamiento de las malformaciones arteriovenosas grados 2, 3, 4 y 5.

Cuadro 15–1. Clasificación de Spetzler–Martin. La suma de estos puntos determina la calificación en grados, lo que permite establecer un pronóstico de morbimortalidad

Características	
Tamaño	**Puntos**
Pequeño: < 3 cm	1
Mediano: 3 a 6 cm	2
Grande: > 6 cm	3
Elocuencia	
No elocuente	0
Elocuente	1
Drenaje venoso	
Superficial	0
Profundo	1

Cuadro 15–2. Déficit posoperatorio en relación al grado de malformación arteriovenosa

Grado	Déficit menor (%)	Déficit mayor (%)
I	0	0
II	5	0
III	12	4
IV	20	7
V	19	12

TRATAMIENTO ENDOVASCULAR NEUROLÓGICO

La investigación y el desarrollo tecnológico han favorecido los sistemas diagnósticos y terapéuticos de los aneurismas intracraneales y de las malformaciones

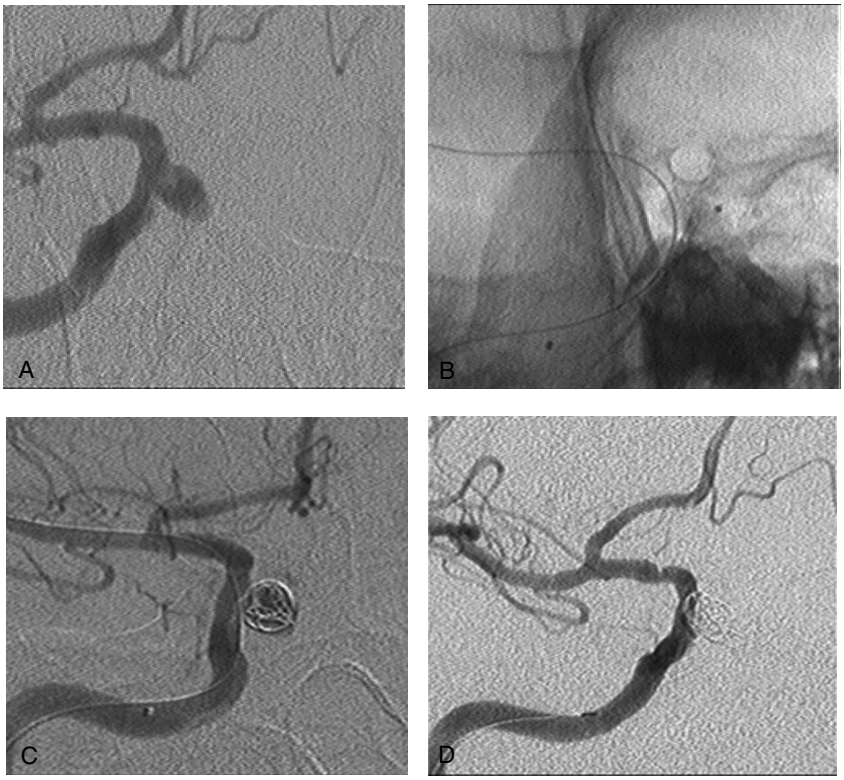


Figura 15–18. Angiografía con sustracción digital. ***A.*** Aneurisma sacular paraclinoideo. ***B.*** Marcadores radioopacos proximal y distal de un *stent* intracraneal sobre una microguía. ***C*** y ***D.*** Imágenes transembolización y posembolización con espirales metálicas.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

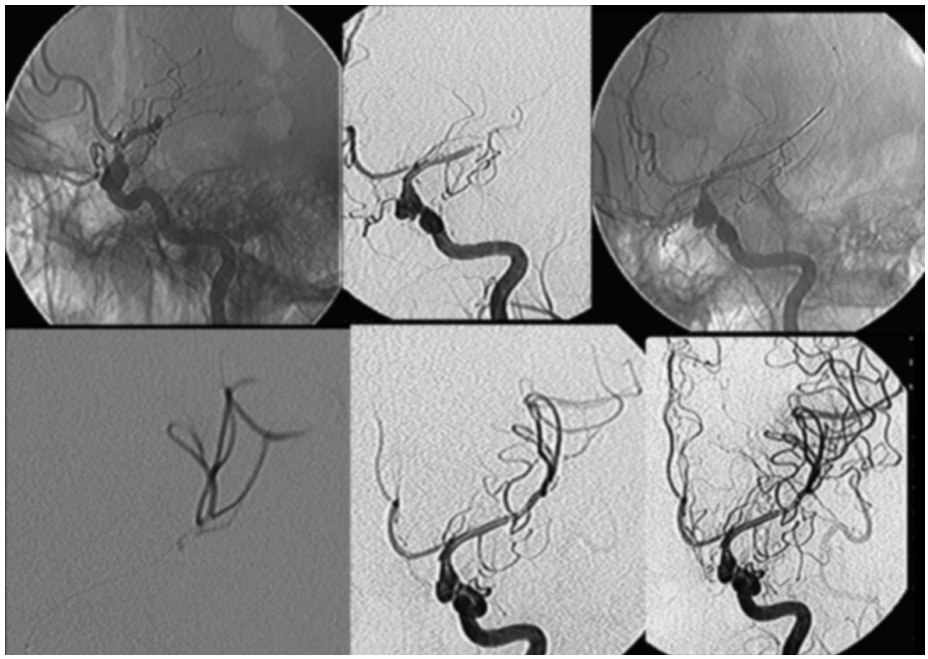


Figura 15–19. Angiografía cerebral con sustracción digital que demuestra enfermedad tromboembólica de arteria cerebral media izquierda. Secuencia del cateterismo selectivo y lisis del trombo hasta la revascularización del vaso.

vasculares, permitiendo la utilización de diversos elementos en un procedimiento denominado terapia endovascular neurológica.

La terapia endovascular neurológica se inició en 1974, cuando el doctor Serbinenko fue el primero en embolizar los aneurismas intracraneales por el método de catéter con balón desprendible; aplicó esta técnica en 174 pacientes. En 1984 Gido Gugliemi desarrolló las espirales *(coils)* de platino electrodesprendibles; poco después, Lilyk enfocó la aplicación de éstas en el tratamiento de los aneurismas cerebrales.

En la actualidad se utilizan diversos agentes trombogénicos, entre ellos:

a. Las espirales de platino desprendibles mediante acción mecánica, hidráulica o electrólisis, simples o con cubierta polimérica bioactiva.
b. La técnica asistida con el uso de endoprótesis metálicas.
c. Los balones de látex en caso de aneurismas cerebrales, los cuales son introducidos en el aneurisma. Esta técnica puede ser asistida con la colocación de una endoprótesis de malla metálica. De similar manera, este procedimiento se ha extendido para el tratamiento de pacientes con fístula caróti-

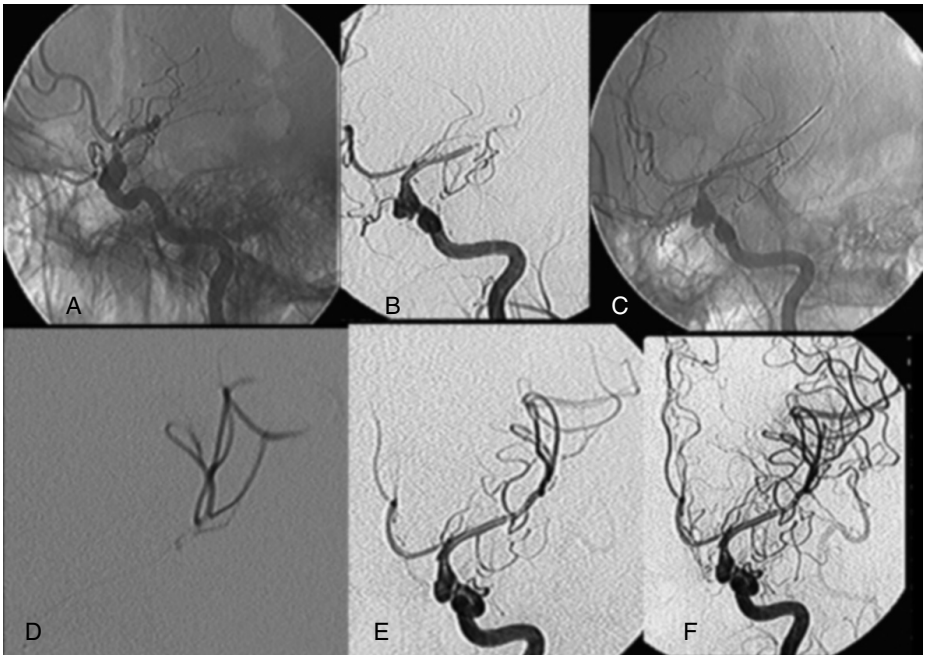


Figura 15–20. Angiografía cerebral con sustracción digital. ***A.*** Oclusión de la arteria cerebral media izquierda. ***B.*** Repermeabilización posinfusión de agente trombolítico. ***C.*** Permeabilización mecánica de trombo residual con microguía. ***D, E*** y ***F.*** Diferentes fases de la angiografía de control postrombólisis.

do–cavernosa, en donde se procura la oclusión de la fístula sin importar su tamaño, su configuración ni su posición.

En las malformaciones arteriovenosas se usan micropartículas de alcohol polivinílico, microesferas de silicona, polímeros autopolimerizables y otros materiales que coadyuvan en el tratamiento de la lesión vascular mediante la oclusión de los afluentes arteriales.

Este tipo de procedimiento ha logrado reducir la morbimortalidad y los costos de la atención médica, ya que acorta la estancia hospitalaria y el tiempo de rehabilitación, permitiendo que el paciente se reintegre en poco tiempo a la vida laboral y familiar.[2,6,10]

En la UMAE (CMN "Siglo XXI") se han realizado más de 70 procedimientos de tratamiento (terapia) endovascular (figuras 15–18 a 15–20).

La evaluación integral de estos factores implica que el riesgo de complicaciones por tratamiento de esta enfermedad es menor que la evolución natural del pa-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

decimiento. Pero, cuanto mayor sea el grado de la malformación, más se incrementará el riesgo de complicaciones.

Finalmente, debe tenerse presente que el desarrollo tecnológico en cuanto a métodos de imagen ha mejorado la sensibilidad y la especificidad en el diagnóstico oportuno de las lesiones vasculares, con lo cual se puede establecer una terapéutica temprana que beneficia la salud de los pacientes.

REFERENCIAS

1. **Jayaraman MV, Mayo–Smith WW, Tung GA *et al.:*** Detection of intracranial aneurysms: Multi–detector row CT angiography compared with DSA detection of intracranial aneurysms. *Radiology* 2004;230:510–518.
2. **Pedersen HK, Bakke SJ, Hald JK *et al.:*** CTA in patients with acute subarachnoid hemorrhage: a comparative study with selective, digital angiography and blinded, independent review. *Acta Radiol* 2001;42:43–49.
3. **Osborn AG:** Intracranial aneurysms. En: *Handbook of neuroradiology.* St. Louis, Mosby Year Book, 1991:79–84.
4. **Okazaki H:** *Malformative vascular lesions. Fundamentals of neuropathology.* 2ª ed. Nueva York, Igaku–Schoin, 1989:70–74.
5. **Osborne AG, Salzman KL, Barkovich J:** *Diagnostic imaging brain.* 2ª ed. EUA, Amirsys, 2009.
6. **Castillo M:** *Neuroradiology companion*. 3ª ed. EUA, Lippincott William and Wilkins, 2006.
7. **Grossman RI, Yousem DM:** *Neurorradiología*. 2ª ed. Madrid, Marbán, 2007.
8. **Elster AD, Mody DM:** Early cerebral infarction. *Radiology* 1990;177:627–632.
9. **Osborn AG:** *Osborn's Brain imaging pathology and anatomy.* EUA, Amirsys, 2013:180–203.
10. **Haaga JR:** *TC y RM diagnóstico por imagen del cuerpo humano.* 5ª ed. Elsevier, 2011: 187–228.
11. **Martin Roubec *et al.:*** A controlled trial of revascularization in acute stroke. *Radiology* 2013;266(3):871–878.
12. **Parmede Vakil *et al.:*** Cerebrovascular occlusive disease: Quantitative cerebral blood flow using dynamic susceptibility contrast MR imaging correlates with quantitative $H_2[^{15}O]$ PET. *Radiology* 2013;266(3):879–886.
13. **Best AC *et al.:*** Recognizing false ischemic penumbras in CT brain perfusion studies. *Radiographics* 2012;32(4):1179–1195.
14. **González RG:** Imaging–guided acute ischemic stroke therapy: from "time is brain" to "physiology is brain". *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27(4):728–735.
15. **Shaefer PW, Roccatagliata L, Ledezma C *et al.:*** First–pass quantitative CT perfusion identifies thresholds for salvageable penumbra in acute stroke patients treated with intra–arterial therapy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27(1):20–25.

16

Nuevo modelo para entrenamiento en cirugía urológica laparoscópica

Francisco Ramos Salgado, Efraín Maldonado Alcaraz, Jorge Moreno Palacios, Guillermo Montoya Martínez, Virgilio A. López Sámano, Eduardo A. Serrano Brambila

INTRODUCCIÓN

La laparoscopia urológica siguió en gran medida los cambios producidos en la cirugía general. En 1991 Clayman y col. realizaron su primera nefrectomía laparoscópica clínica[1] y ese mismo año Figenshau y su grupo describieron la primera nefrectomía retroperitoneoscópica.[2] En 1995 Kavoussi y sus colegas llevaron a cabo su primera nefrectomía clínica en un donante de órganos.

Desde entonces la técnica laparoscópica ha formado parte del arsenal (armamentario) quirúrgico, siendo cada vez mejor aceptada y expandiendo sus fronteras y sus indicaciones quirúrgicas. Sin embargo, a pesar de ser una técnica de mínimo acceso, no está exenta de complicaciones relativas a la curva de aprendizaje, a la experiencia del cirujano en el área laparoscópica y a las nuevas habilidades quirúrgicas específicas.

La *Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons* (SAGES) y la *European Association for Endoscopic Surgery* (EAES) revisaron las medidas para evitar los problemas derivados de la curva de aprendizaje con procedimientos laparoscópicos.

En 2002 en EUA se requirieron programas de entrenamiento para implementar recomendaciones en la educación médica y alcanzar una certificación; fue entonces cuando se recomendó el uso de simuladores para la adquisición de habilidades.[3]

Tradicionalmente, el método de aprendizaje de habilidades técnicas en cirugía se ha basado en el principio de Halsted ("observar, hacer y enseñar"). Este méto-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

do es útil en procedimientos de cirugía abierta y aplicable cuando el aprendiz puede observar los instrumentos, las manos del cirujano y los resultados de su manipulación directa. La cirugía laparoscópica requiere habilidades y técnicas especiales que difieren de manera significativa de las requeridas en cirugía abierta; por ejemplo: orientación espacial, trabajo con instrumentos largos que reducen la retroalimentación táctil, manipulación ambiental en tercera dimensión en una pantalla en dos dimensiones y el efecto de punto de acomodación y calidad de imagen.

En el decenio de 1980 Semm fue el primero en establecer el *Pelvi–trainer* como un modelo para cirugía ginecológica. En urología, con la introducción de la nefrectomía laparoscópica, el *Pelvi–trainer* también representó un paso esencial, pero aún más con el advenimiento de la prostatectomía radical laparoscópica.

La técnica requiere el uso de instrumentos largos que amplifican el temblor natural y requieren un control más fino que el utilizado en los instrumentos convencionales. Otros problemas son la visión en dos dimensiones que proporciona la cámara, la ausencia de sombras, la estereovisión y la diferencia de movimiento al ser observado desde otro ángulo de orientación, lo que hace difícil al cirujano determinar la distancia espacial y los movimientos precisos, así como la coordinación ojo–mano, sobre todo en cirugía reconstructiva urológica (pieloplastias, anastomosis uretrovesical, reimplantes, etc.).[4]

Hay una diversidad de modalidades para el entrenamiento en cirugía laparoscópica, como los modelos mecánicos inanimados, los modelos híbridos y los de realidad virtual.[4] El objetivo del entrenamiento fuera de la sala quirúrgica es minimizar los accidentes e incrementar la seguridad evitando errores.

Se presentan muchas presiones en la adquisición de habilidades técnicas, entre ellas:

- **a.** Poco tiempo de contacto con el instrumental laparoscópico para acostumbrarse a usarlo.
- **b.** Costo elevado del entrenamiento en la sala quirúrgica por la baja disponibilidad de equipo especializado.
- **c.** Errores médicos con implicación legal y ética en cuanto a la adquisición de habilidades durante el aprendizaje directo en el paciente.

En respuesta a esas demandas, los simuladores laparoscópicos se han fabricado a un precio menor en comparación con otras modalidades de entrenamiento que facilitan la transferencia de habilidades a la sala de operaciones en un ambiente relajado.[5,6]

Los modelos de entrenamiento se han enfocado en diversas habilidades, como la técnica de sutura endoscópica, considerada como una de las más difíciles de adquirir. Entre otros factores, debe tenerse cuidado con los aspectos geométricos para la adecuada adquisición de habilidades con modelos inanimados.

El objetivo de este capítulo es presentar un entrenamiento en cirugía laparoscópica utilizando un modelo inanimado diseñado en el servicio donde laboran los autores, a fin de mejorar las habilidades de los médicos en laparoscopia urológica.

MATERIAL Y MÉTODOS

En el Servicio de Urología del Hospital de Especialidades, CMN "Siglo XXI" se llevó a cabo un estudio prospectivo, experimental de cohorte observacional, en el que se realizaron ejercicios básicos para la adquisición de habilidades en cirugía laparoscópica. Para ello se utilizó un modelo inanimado desarrollado en dicho servicio. El modelo inanimado mecánico está hecho de acrílico y su diseño se basa en las condiciones normales del quirófano; consiste en una cavidad semicilíndrica que simula la cavidad abdominal con neumoperitoneo con un sistema de imagen por cámara (figura 16–1).

El simulador es útil para adquirir las diversas habilidades descritas en *The McGill Inanimate System for Training and Evaluation of Laparoscopic Skills* (MISTELS); es un sistema para entrenamiento y evaluación de habilidades en laparoscopia creado por la McGill University y está validado y se utiliza ampliamente como estándar internacional para la adquisición de las habilidades requeridas en cirugía laparoscópica (figura 16–1).[5–8]

Figura 16–1. Modelo inanimado mecánico.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

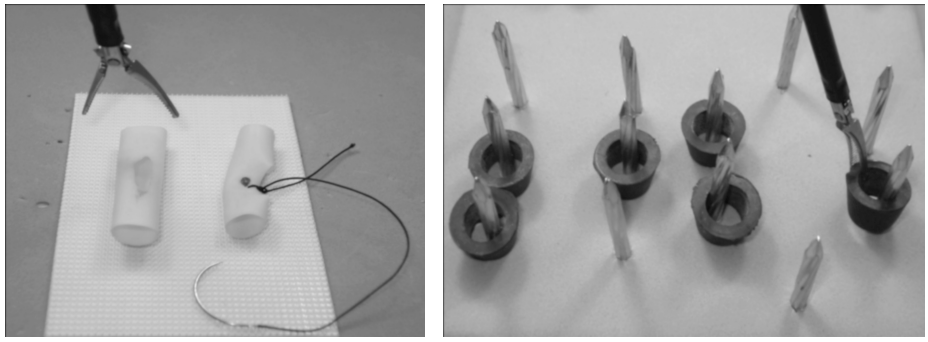


Figura 16–2. ***A.*** Coordinación motora visual. ***B.*** Habilidad para hacer un nudo intracorpóreo.

En el estudio laparoscópico se incluyen cuatro habilidades:

1. Coordinación motora visual (coordinación háptica) (figura 16–2 A).
2. Habilidad de corte.
3. Habilidad para hacer nudos extracorpóreos.
4. Habilidad para hacer nudos intracorpóreos (figura 16–2 B.

Se registró el tiempo que tardó cada persona en entrenamiento para realizar las cuatro habilidades, que constan de:

- Ciclo de 12 veces para la coordinación motora visual (coordinación háptica). Consiste en tomar, con la pinza que se sostiene en la mano derecha, uno de seis aros de plástico colocados en clavos distribuidos en forma circular en un lado del tablero y pasarlo a la pinza de la mano izquierda, antes de colocarlo en otro grupo de clavos distribuidos en forma rectangular al otro lado del tablero; esta habilidad debe realizarse en 48 seg (estándar internacional) y con precisión.
- Ciclo de dos veces para la habilidad de corte. Consiste en cortar un círculo dibujado en una hoja de papel de 10 x 10 cm, cuyo diámetro sea de 6 cm, en un tiempo de 98 seg (estándar internacional) y con precisión.
- Ciclo de dos veces para la habilidad de realizar nudos extracorpóreos sobre un Penrose de ½ de 3 cm de longitud, con una abertura en el centro de 1 cm y con un punto dibujado a un lado de la abertura, que indica dónde debe ser colocado el nudo extracorpóreo tipo "GEA" sobre Velcro®. Finaliza el ejercicio al hacer el corte de los cabos. Esto infiere exactitud y movimiento fino para realizar la actividad, la cual debe efectuarse en 136 seg (estándar internacional) y con precisión.
- Ciclo de 12 veces para la habilidad de hacer nudos intracorpóreos sobre el

Penrose antes descrito; se realizan dos lazadas en el primer nudo y dos nudos simples, y finaliza el ejercicio al hacer el corte de los cabos. Esta habilidad toma 112 seg (estándar internacional).

Se registró el avance desde el inicio del entrenamiento, que se hacía cada semana según el tiempo libre de la persona (aprendiz) para no interferir en sus actividades normales. También se registró el avance a las 8 semanas con los datos de cada actividad descrita. Se realizó sesgo y curtosis para valorar la homogeneidad de varianzas de la muestra según la prueba de Shapiro–Wilks para las variables cuantitativas con distribución normal. Con la prueba de Wilcoxon se evaluaron las muestras no paramétricas, considerando $p < 0.05$ como significativo estadístico, utilizando el paquete estadístico SPSS 17.

RESULTADOS

Se evaluó a 21 personas en las habilidades de: coordinación motora visual (coordinación háptica), corte, nudos extracorpóreos y nudos intracorpóreos, observándose una mejora en el tiempo y la exactitud (figura 16–3). En cuanto al tiempo registrado para la habilidad de coordinación motora visual, el tiempo inicial promedio fue de 85 seg (46 a 126 seg) y el tiempo final promedio fue de 44.7 seg (33 a 48 seg) (figura 16–4 A). Para la habilidad de corte el tiempo inicial promedio fue de 288.5 seg (115 a 620 seg) y el tiempo final promedio fue de 134.4 seg (90 a 340 seg) (figura 16–4 B). Para la habilidad de nudo extracorpóreo el tiempo inicial promedio fue de 255.9 seg (156 a 490 seg) y el tiempo final promedio fue de 154.2 seg (58 a 300 seg) (figura 16–4 C). Para la habilidad de nudo intracorpóreo el tiempo inicial promedio fue de 285.76 seg (190 a 605 seg) y el tiempo final promedio fue de 169 seg (110 a 400 seg) (figura 16–4 D).

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Figura 16–3. Médicos del servicio de urología en entrenamiento.

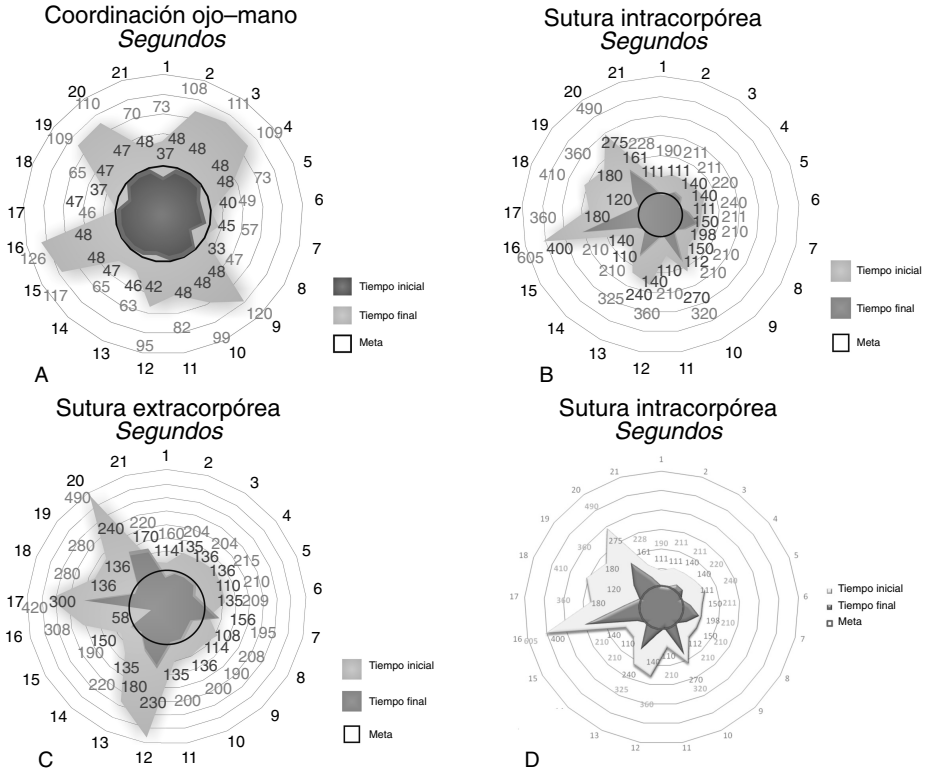


Figura 16–4. Se muestra en gris claro el tiempo inicial requerido para la realización de las habilidades, en gris oscuro el tiempo requerido al final y con la línea negra el estándar internacional. Se observa una reducción del tiempo estadísticamente significativa con $p < 0.001$ (Wilcoxon).

En cuanto a la exactitud registrada para la habilidad de coordinación motora visual, el puntaje de exactitud inicial promedio fue de 2.1 puntos (1 a 3 puntos) y la exactitud final promedio fue de 4.95 puntos (4 a 5 puntos) (figura 16–5 A). Para la habilidad de corte el puntaje de exactitud inicial promedio fue de 2.3 puntos (1 a 3 puntos) y la exactitud final promedio fue de 4.6 puntos (4 a 5 puntos) (figura 16–5 B).

Para la habilidad de nudo extracorpóreo el puntaje de exactitud inicial promedio fue de 2.09 puntos (1 a 3 puntos) y la exactitud final promedio fue de 4.2 puntos (4 a 5 puntos) (figura 16–5 C). Para la habilidad de nudo intracorpóreo el puntaje de exactitud inicial promedio fue de 2.14 puntos (1 a 3 puntos) y la exactitud final promedio fue de 4.19 puntos (3 a 5 puntos) (figura 16–5 D). Por último, en la figura 16–6 A se muestra una comparación de la media del tiempo inicial, los resultados finales obtenidos en el entrenamiento y el estándar internacional, y en

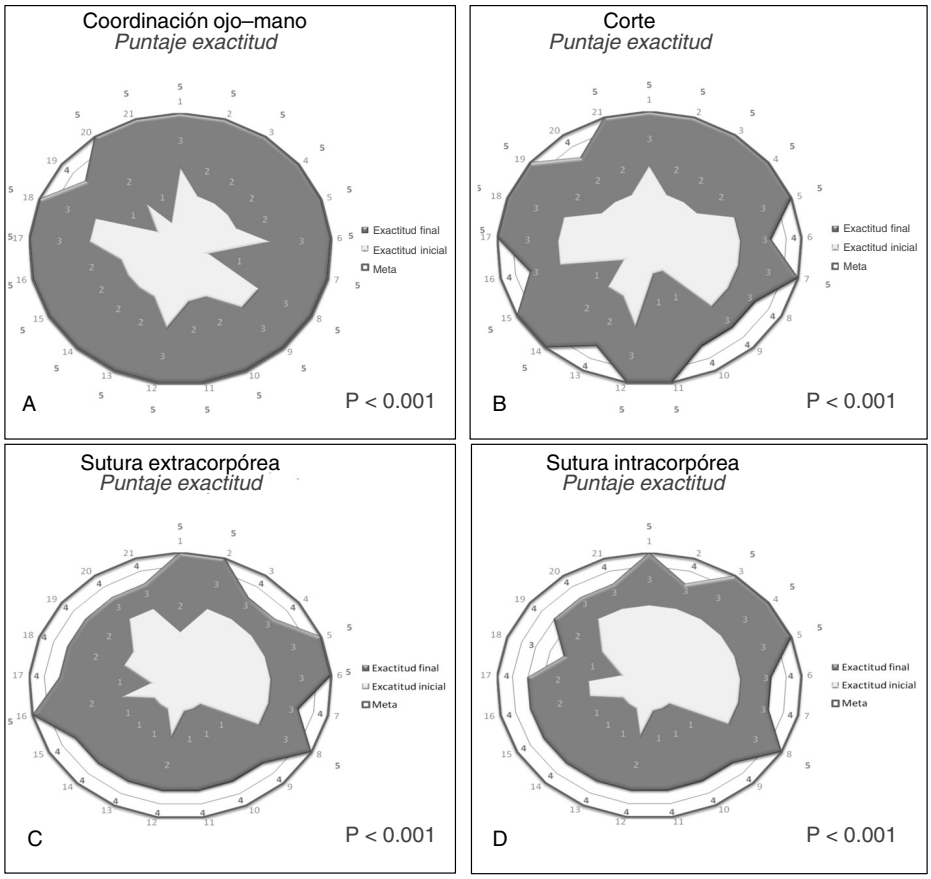


Figura 16–5. Se muestra en gris claro la exactitud en puntos al inicio de la realización de las habilidades y en gris oscuro la exactitud en puntos al final. Se observa un aumento en la exactitud para realizar las diferentes habilidades, estadísticamente significativa con p < 0.001 (Wilcoxon).

la figura 16–6 B una comparación de la media en porcentaje y el estándar internacional como 100%.

DISCUSIÓN

Fueron estableciéndose los pasos técnicos y la factibilidad de algunos procedimientos laparoscópicos nuevos como los descritos por Gill y col. En 1994 y en 2000 se comunicaron casos de cistoprostatectomía radical inicial, linfadenectomía pélvica bilateral y derivación ileal del conducto urinario.[9,10]

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

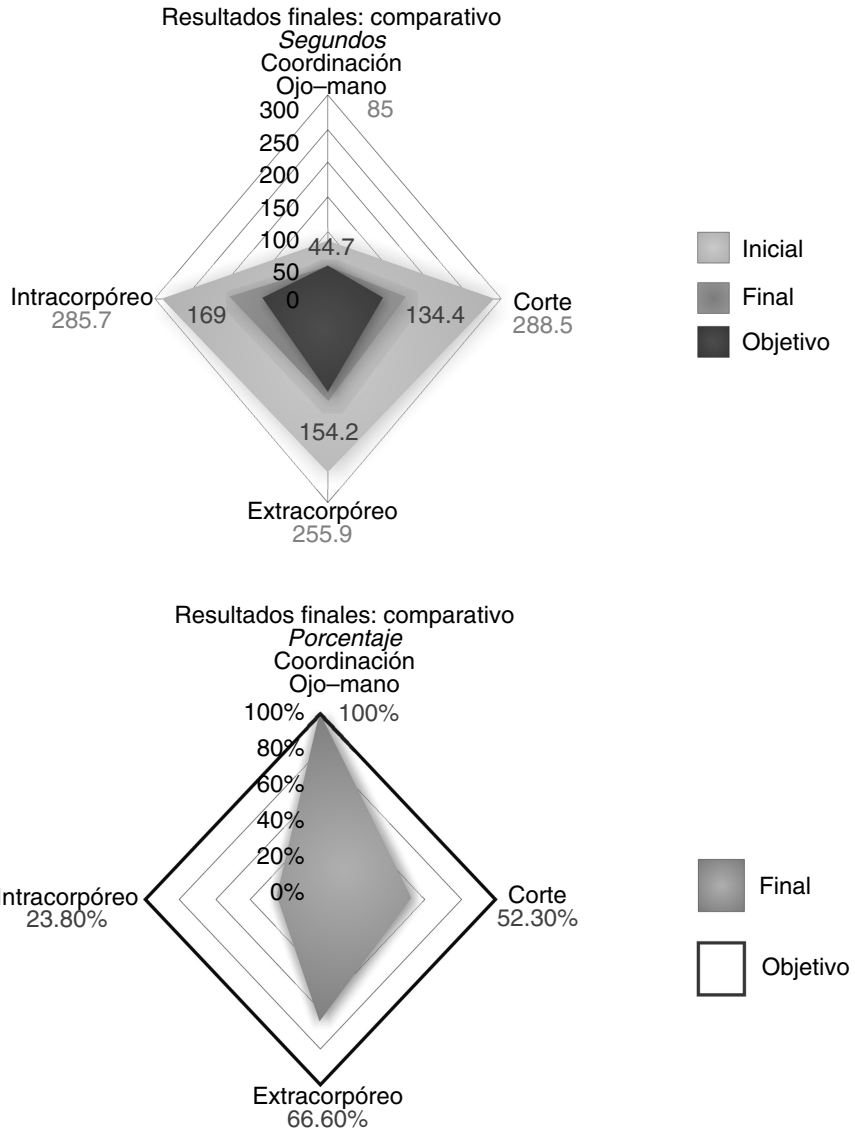


Figura 16–6. ***A.*** Se muestra en gris claro el tiempo inicial requerido para la realización de las habilidades, en gris medio el tiempo requerido al final y en gris oscuro el estándar internacional. Los mejores resultados se observan en la coordinación motora visual y la sutura extracorpórea, estadísticamente significativa con $p < 0.001$. ***B.*** En gris medio se muestra el porcentaje promedio alcanzado en cada habilidad y en gris oscuro el estándar internacional a 100%. Se observa que alcanzaron el estándar internacional el 100% de los participantes en la coordinación ojo–mano, 52.3% para corte, 66.6% para la sutura extracorpórea y 23.8% para la sutura intracorpórea, estadísticamente significativa con $p < 0.001$ (Wilcoxon).

De repente, y por primera vez desde comienzos del decenio de 1990, se imparten cursos sobre urología laparoscópica a lo largo y ancho del mundo, y crece constantemente el interés por esta técnica.

Hay muchas limitaciones, como la dificultad técnica del abordaje y el instrumental requerido, con una curva de aprendizaje muy prolongada. Se cuenta con muchas modalidades de entrenamiento usadas alrededor del mundo, como cursos con modelos animales, instrucción tutorial intraoperatoria, simuladores virtuales y simuladores inanimados; todos ellos de alto costo y de acceso difícil o limitado.

Los simuladores virtuales son muy caros comparados con los entrenadores mecánicos estándar y requieren un soporte técnico continuo. Se dispone de numerosos cursos para aprender cirugía laparoscópica; sin embargo, no existe un objetivo medible de las habilidades adquiridas.

Hay un incremento concerniente al entrenamiento de un aprendiz, estimado en 50 000 dólares en EUA, y el costo de los simuladores varía de 5 000 a 200 000 dólares, dependiendo de lo sofisticado del simulador.

El entrenamiento con animales vivos (específicamente modelos porcinos) proporciona la mejor retroalimentación táctil (háptica) y anatómica; sin embargo, la regulación en las leyes de protección animal y el elevado costo (uso de anestesia, medicamentos, soluciones, pago por derecho a una sala adaptada a procedimientos laparoscópicos), así como la limitada opción de realizar el ejercicio en múltiples ocasiones en el mismo modelo, hacen que este modelo sea extremadamente caro para su uso de rutina.

El modelo de los autores cumple con las demandas de aprendizaje de una técnica en medicina en términos de factibilidad (aplicación de técnicas quirúrgicas a través de un modelo anatómico) y reproductibilidad (cualidad de emular un procedimiento en un modelo anatómico basado en la técnica quirúrgica), y es análogo al modelo real (ya que utiliza los mismos instrumentos laparoscópicos y tejidos animales). Por último, es barato en comparación con otras modalidades de entrenamiento, lo que lo vuelve una opción viable en relación costo–beneficio.[11,12]

Los resultados de este estudio se compararon con el sistema MISTELS, ampliamente validado en cirugía laparoscópica general e incorporado desde 2005 por la SAGES como modelo de entrenamiento en su programa educacional Fundamentos de Cirugía Laparoscópica (FLS), ya que no existe otro modelo validado donde se comparen los tiempos para las habilidades descritas anteriormente, observándose que sólo para la habilidad de coordinación ojo–mano se logró cumplir con el estándar internacional. El modelo inanimado presentado junto con el programa de entrenamiento descrito permite desarrollar habilidades medibles objetivamente y podría ser incorporado en el entrenamiento laparoscópico del médico interesado.[5,13]

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

CONCLUSIONES

Se observó reducción del tiempo y aumento en la exactitud para realizar las diferentes habilidades.

Se define que la habilidad que requiere una menor curva de aprendizaje fue la coordinación motora visual.

Es importante la motivación de cada participante para alcanzar los objetivos. La habilidad innata de cada individuo es un punto indiscutible.

La prolongación del tiempo de entrenamiento y el aumento de la periodicidad de los ejercicios puede ayudar al cumplimiento de las metas marcadas como estándar internacional.

REFERENCIAS

1. **Clayman RV, Kavoussi LR, Figenshau RS:** Laparoscopic nephroureterectomy: Initial clinical case report. *J Laparoendosc Surg* 1991;1:343–349.
2. **Figenshau RS, Clayman RV, Kavoussi LR:** Retroperitoneal laparoscopic nephrectomy: Laboratory and initial clinical experience. *J Endourol* 1991;5:130.
3. **Laguna MP, De Reijke MT, De la Rosette JJ:** How far will simulators be involved into training? *Current Urology Reports* 2009;10:97–105.
4. **Rassweiler J, Klein J, Teber D, Schulze M, Frede T:** Mechanical simulators for training for laparoscopic surgery in urology. *J Endourol* 2007;21(3):252–263.
5. **Derossis AM, Fried GM, Abrahamowicz M, Sigman HH, Meakins JL:** Development of a model for training and evaluation of laparoscopic skills. *Am J Surg* 1998;175:482–487.
6. **Fried MG, Feldman SL, Vassiliou CM, Fraser AS, Stanbridge D *et al.:*** Proving the value of simulation in laparoscopic surgery. *Ann Surg* 2004;240(3):518–528.
7. **Dauster B, Steinberg PA, Vassiliou CM, Bergman S *et al.:*** Validity of the MISTELS simulator for laparoscopy training in urology. *Journal of Endourology* 2005;19(5):541–545.
8. **McDougall EM:** Validation of surgical simulators. *Journal of Endourology* 2007;21(3): 244–247.
9. **Gill IS, Carbone JM, Clayman RV:** Laparoscopic live–donor nephrectomy. *J Endourol* 1994;8:143–148.
10. **Gill IS, Fergany A, Klein EA:** Laparoscopic radical cystoprostatectomy with ileal conduit performed completely intracorporeally: The initial 2 cases. *Urology* 2000;56:26–30.
11. **Avner BD, Amitai Z, Haim B, Yaron M:** A simple, low–cost platform for basic laparoscopic skills training. *Surg Innov* 2008;15(2):136–142.
12. **Ramírez BM, Hellawell G, Melo M, Covita A, Jens US:** Teaching laparoscopy to residents: How can we select good candidates? *Current Urology Reports* 2009;10:106–111.
13. **Korndorffer JR, Dunne JB, Sierra R, Stefanidis D, Touchard CL *et al.:*** Simulator training for laparoscopic suturing using performance goals translates to the operating room. *J Am Coll Surg* 2005;201:23–29.

17

Enteroscopia de doble balón

Juan Manuel Blancas Valencia, Víctor Manuel Paz Flores

INTRODUCCIÓN

Al intestino delgado se le llamaba "la última frontera" del aparato digestivo porque permanecía prácticamente inalcanzable para su exploración, lejos de las vías de acceso (la boca y el ano), y sobre todo por sus características anatómicas, que hacen difícil su accesibilidad. Con el desarrollo de la cápsula endoscópica el intestino delgado ya puede explorarse en su totalidad y de forma no invasiva; sin embargo, este dispositivo no permite la toma de muestras para biopsia a fin de hacer el análisis histopatológico, ni la realización de acciones intervencionistas. Por otra parte, gracias al desarrollo tecnológico y a los avances de la ingeniería biomédica se ha logrado fabricar endoscopios adecuados para el estudio del intestino delgado, que facilitan el acceso a la totalidad del intestino y tienen una capacidad potencial para llevar a cabo intervenciones diagnósticas y terapéuticas. Esto coloca a la enteroscopia como un procedimiento endoscópico que permite hacer la panendoscopia o la endoscopia total del tubo digestivo.

Se han creado diferentes métodos y técnicas de inserción para la enteroscopia, como el método de empuje, de guía, de sonda, la enteroscopia intraoperatoria y, recientemente, el método de doble balón.[1–5] Cada método tiene características propias; sin embargo, los tres primeros no alcanzaron popularidad debido a su baja sensibilidad y, además, por el tiempo que implicaba la realización de los mismos. Por otra parte, aunque se informó que la enteroscopia intraoperatoria[6] tenía una sensibilidad alta, no tuvo aceptación a causa de las condiciones requeridas para realizarla: tenía que efectuarse en el quirófano, mediante enterostomías y

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

con un consumo de tiempo muy importante, además de la morbilidad notificada. No es hasta la llegada del sistema de enteroscopia de doble balón (EDB) que se pudo realizar la exploración del intestino delgado de una manera práctica y segura, por lo que esto ha permitido que se popularice el uso de este sistema para la evaluación del intestino delgado y para el tratamiento de las enfermedades encontradas durante su exploración. Después de la introducción de la EDB apareció la enteroscopia de monobalón (EMB), y el último equipo que se ha introducido en el mercado es el enteroscopio en espiral (EE).

En la actualidad, gracias a los resultados iniciales con la EDB se ha propiciado que en la práctica clínica la enteroscopia haya cambiado y dejado el papel de "procedimiento endoscópico esotérico y aterrador realizado por un reducido grupo de entusiastas endoscopistas, y reservado para pacientes con enfermedad gastrointestinal de estudio difícil", para convertirse en un instrumento diagnóstico y terapéutico de alto impacto en los padecimientos del intestino delgado.

CONCEPTO DE ENTEROSCOPIA DE DOBLE BALÓN

Es un procedimiento endoscópico que permite la exploración dirigida y controlada de la totalidad del intestino delgado, con la posibilidad de obtener diagnósticos endoscópicos e histológicos (mediante la toma de muestras para biopsias). Lo más importante de este sistema es que ofrece la oportunidad de realizar tratamientos endoscópicos que complementen el tratamiento médico y, en muchos casos, sustituyan al tratamiento quirúrgico.

La enteroscopia de doble balón es un estudio endoscópico que inicialmente fue desarrollado y presentado al mundo entero por Hironori Yamamoto en 2001. El sistema llegó a México en febrero de 2004 y se empezó a utilizar a partir de esa fecha en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "Siglo XXI", IMSS, por lo que se considera dicho hospital como pionero de este sistema de endoscopia. El sistema de enteroscopia tiene algunas características que le ofrecen la posibilidad de poder realizar la exploración del intestino delgado (figura 17–1). Estas características, además del sistema de videoendoscopia habitual, lo constituyen los siguientes elementos:

1. Un sobretubo con un balón en su extremo distal.
2. Una bomba de insuflación que sirve para insuflar y desinflar los balones del sobretubo y del endoscopio.
3. Un controlador periférico para insuflar y desinsuflar manualmente los balones de acuerdo con la voluntad del médico.
4. Un endoscopio, llamado enteroscopio, al cual se le agrega un balón en su extremo distal (figura 17–2).

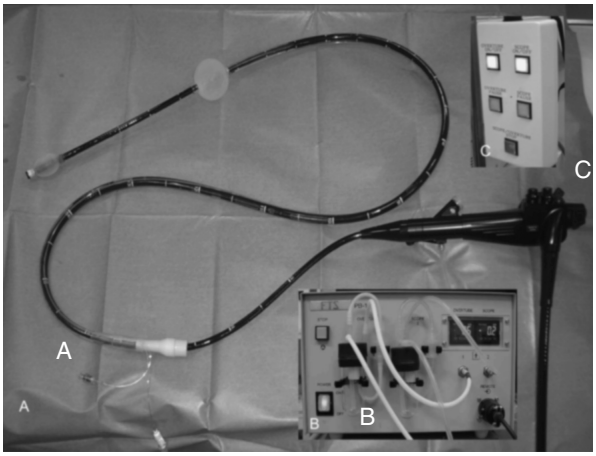


Figura 17–1. Enteroscopio con sus componentes. ***A.*** Endoscopio de doble balón con el sobretubo y ambos balones inflados. ***B.*** Bomba de insuflación (modelo inicial). ***C.*** Controlador periférico de la bomba de insuflación.

Indicaciones y contraindicaciones

La endoscopia de doble balón está indicada en pacientes con sospecha de enfermedad intestinal y en los que se requiera determinar una estrategia de tratamien-

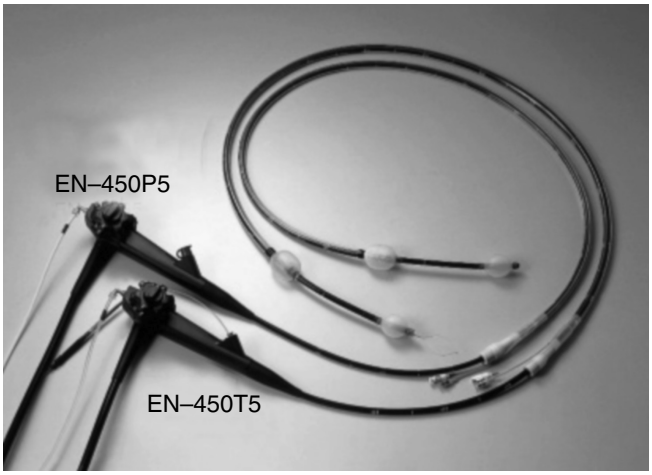


Figura 17–2. Tipos de enteroscopios de doble balón. Se muestran el modelo EN –450P5, conocido como diagnóstico o pediátrico, y el modelo EN–450T5, llamado terapéutico o de adulto.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

to. También está indicada en personas con enfermedad intestinal ya diagnosticada y que requieran tratamiento endoscópico cuando esté indicado. De acuerdo con el último consenso de enteroscopia de doble balón,[7] se pueden definir las siguientes indicaciones específicas:

Indicaciones

- Hemorragia del intestino medio.
- Pacientes con hallazgos positivos en la cápsula endoscópica y que requieran confirmación histológica o tratamiento endoscópico.
- Diagnóstico y tratamiento endoscópico de las estenosis.
- Tumores y lesiones detectadas por algún método de imagen:
  - Marcaje prequirúrgico.
  - Polipectomía.
- Extracción de cuerpos extraños (CE).

Indicaciones en evaluación

- Enfermedad de Crohn:
  - Diagnóstico y seguimiento.
- Obstrucción intestinal:
  - Intususcepción.
- Complicaciones inexplicadas de enfermedades del intestino delgado.
- Acceso endoscópico en pacientes con modificación del aparato gastrointestinal (GI) por cirugía previa:
  - Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) después de cirugías (p. ej., en "Y" de Roux).
  - Poscirugía bariátrica para acceso al duodeno o al estómago.
- Colonoscopia difícil.

Contraindicaciones

Son esencialmente similares a las contraindicaciones de la endoscopia superior y la colonoscopia.

Indicaciones y contraindicaciones en pediatría

Hasta el momento no hay indicaciones definidas especialmente para la población pediátrica y como para dicha población se dispone de poca información, las indicaciones establecidas para la población adulta pueden extrapolarse a este grupo

de edad, al igual que las contraindicaciones. En este grupo etario el problema principal sería determinar a partir de qué edad, de qué peso y de qué talla se pueden utilizar los equipos de enteroscopia, por lo que queda a juicio clínico del médico endoscopista evaluar muy bien el costo–beneficio del procedimiento para cada uno de los enfermos.

RESULTADOS

La experiencia inicial se ha extendido a prácticamente todo el mundo, obteniéndose en la mayor parte de los informes resultados aceptables tanto en el diagnóstico como en el tratamiento. En el cuadro 17–1[8] se resumen algunos de los trabajos iniciales más importantes en cuanto a la enteroscopia de doble balón. En dicho cuadro se presentan las experiencias de los cinco países iniciadores de este sistema; en total se informa de 1 059 pacientes en quienes se realizaron 1 504 procedimientos. La indicación principal en todos los trabajos fue hemorragia de intestino medio; la vía preferida de inserción fue diferente y en Europa se utilizó con más frecuencia el abordaje oral, mientras que en Asia fue el abordaje anal. El aspecto más importante fue el alcance diagnóstico del procedimiento (se indica que es de 70 a 80%), con una frecuencia de complicaciones graves menor a 1%, y se

Cuadro 17–1. Resultados iniciales de enteroscopia de doble balón a nivel internacional

	Alemania (2003– 2005)	Francia (2004– 2006)	Corea (2004–2006)	Japón (2004–2006)	China (2006–2007)
Pacientes/EDB	137/248	62/89	225/311	480/655	155/201
Indicaciones principales	HIM (61%) DA (14%) DC (11%)	HIM (48%) DA (15%) PP (10%)	HIM (50%) DC (15%) ARX (14%)	HIM (45%) EII (20%) PP (12%)	HIM (55%) CaP (25%) DC (10%)
Profundidad oral (O)/anal (A) (cm)	O: 240 ± 100 A: 140 ± 90	O: 250 ± 170 A: 180 ± 150	O: 240 ± 110 A: 280 ± 120	O: 410 ± 140 A: 350 ± 110	O: 220 ± 90 A: 130 ± 80
Vía preferida	Oral	Oral	Anal	Anal	Oral
Complicaciones	Leves (20%) Graves 0.2%)	Leves (15%) Graves (0.5%)	Leves (25%) Graves (0.4%)	Leves (24%) Graves (1%)	Leves (15%) Graves (1%)
Diagnóstico	79%	70%	76%	80%	72%
Tratamiento	68%	50%	65%	70%	64%
Endoscópico	38%	25%	30%	40%	44%
Médico	20%	15%	20%	20%	12%
Quirúrgico	10%	10%	15%	10%	8%

HIM: hemorragia de intestino medio; DA: dolor abdominal; DC: diarrea crónica; PP: pérdida de peso; ARx: alteraciones en los rayos X; EII: enfermedad inflamatoria intestinal: CaP: probable cáncer de intestino delgado. Tomado de: Yamamoto H, Kita H: Double–balloon endoscopy: From concept to reality. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 2006;16:229–250.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

realizó tratamiento endoscópico en promedio en uno de cada tres pacientes evaluados.

Estos resultados iniciales se han reproducido en la mayor parte de las series publicadas en el mundo, lo que ha permitido que el procedimiento haya tenido una gran aceptación.

Como ya se dijo, en México el procedimiento se introdujo en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional en febrero de 2004, y la experiencia inicial se presentó en la *Digestive Disease Week* (Semana Americana de Gastroenterología) de 2006.[9]

El estudio incluyó a 90 pacientes a quienes se les realizaron 102 procedimientos, la vía de abordaje más utilizada fue la oral y en 10 individuos se hizo enteroscopia completa. El diagnóstico de envío más común fue hemorragia de intestino medio (HIM), también llamada hemorragia de origen oscuro. La sensibilidad global del procedimiento fue de 67% y el mejor rendimiento diagnóstico se obtuvo en el subgrupo de HIM. Los diagnósticos establecidos con más frecuencia fueron: angiodisplasias (figura 17–3), úlceras (figura 17–4) y neoplasias (figura 17–5); en el subgrupo de diarrea se obtuvo el menor beneficio. No se registraron complicaciones graves; en 25 enfermos se aplicó tratamiento endoscópico, siendo más común la aplicación de argón plasma para tratar las ectasias vasculares (figura 17–6) en 18 pacientes. Los resultados iniciales fueron similares a los publicados en la literatura médica (cuadro 17–2).

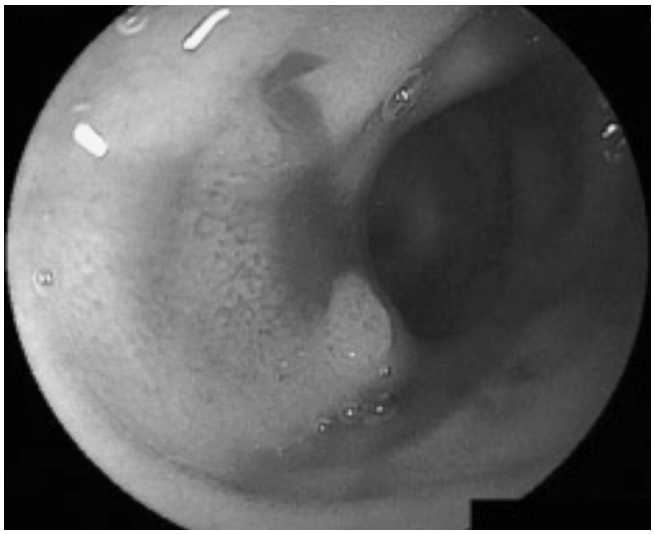


Figura 17–3. Lesión vascular en intestino delgado, con hemorragia a nivel del yeyuno distal.

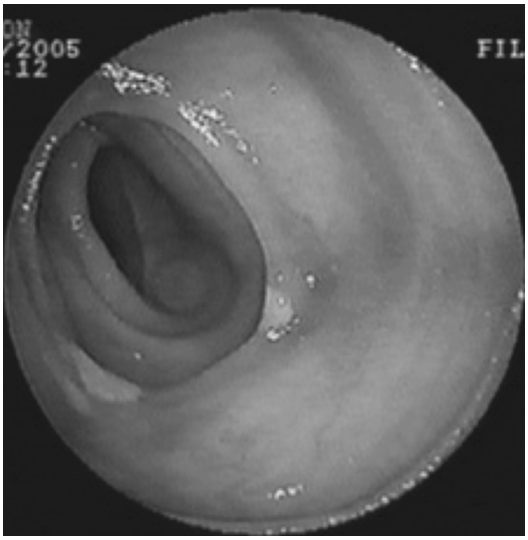


Figura 17–4. Úlceras en intestino delgado. Úlceras en yeyuno medio en una paciente con ingesta de antiinflamatorios no esteroideos y hemorragia de intestino medio.

EXPERIENCIA EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA

El estudio de EDB también está indicado en la población pediátrica; sin embargo, no se tiene la misma experiencia en esta área en comparación con la que hay en

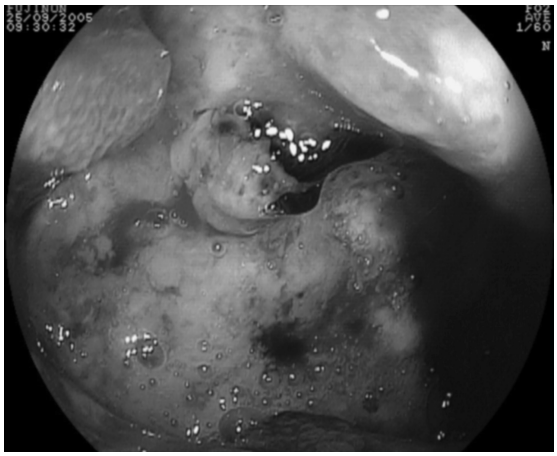


Figura 17–5. Neoplasia intestinal. Lesión ulcerada en yeyuno proximal, con estigmas de hemorragia. El diagnóstico histopatológico fue linfoma intestinal.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

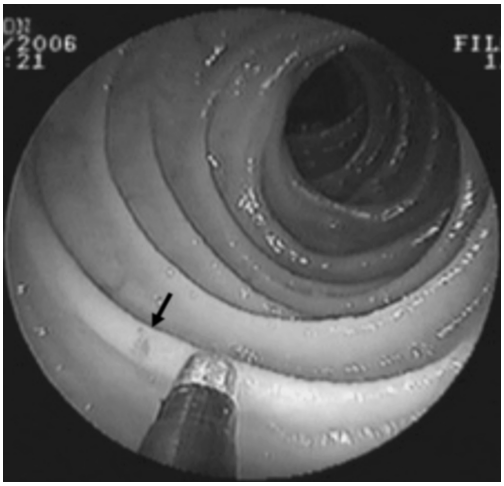


Figura 17–6. Tratamiento de lesiones vasculares. La flecha señala una ectasia vascular y se observa la sonda para aplicación de argón plasma.

adultos, y hay menos estudios publicados (la mayor parte de ellos sólo son resúmenes). La experiencia inicial (2007) adquirida en la institución donde laboran los autores de este capítulo se presenta en el cuadro 17–3.[10] En el trabajo se evaluó

Cuadro 17–2. Resultados iniciales de enteroscopia de doble balón en México

Diagnóstico	N	Abordaje	Abordaje	Abordaje	Tratamiento
Vía		Oral	Anal	Mixta	
Angiodisplasia	8	5	2	1	Argón plasma
Ectasia vascular	10	6	3	1	Argón plasma
Úlceras intestinales	4	2	2	0	Médico
Yeyunoileítis	14	6	7	1	Médico
Divertículos	3	2	0	1	Médico
Lipoma	3	2	1	0	Ninguno
Pólipos	5	1	4	0	Polipectomía
Hemangioma	1	0	0	1	Escleroterapia
Varices intestinales	1	1	0	0	Escleroterapia
Tumor maligno	9	8	1	0	Cirugía
Xantoma duodenal	3	3	0	0	Ninguno
Estenosis	4	1	2	1	Cirugía
Linfangiectasia	3	1	0	2	Ninguno
Normal	22	12	6	4	Sintomático
Total	90	50	28	12	

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 17–3. Experiencia en pediatría

Caso	Edad	Cuadro clínico	Abordaje (oral/anal)	Inserción (min)/ distancia (cm)	Tratamiento endoscópico	C	Biopsia	Diagnóstico final	Impacto clínico
1	14	DA	O 1/A 1	Oral 110/400 Anal 130/450	No	Sí	Sí	Normal	Tratamiento sintomático
2	13	PP Fiebre	O 2/A 1	Oral 120/350 Anal 120/50	No	Sí	Sí	Sarcoidosis	Tratamiento quirúrgico
3	10	HIM (anemia crónica)	O 5/A 4	Oral 90/196 Anal 120/87.5	Esclerotera-pia/Argón plasma	No	No	Síndrome de nevo azul gomoso	Tratamiento endoscópico
4	11	HIM(anemia crónica)	O 1/A 1	Oral 110/380 Anal 120/300	Argón plasma	No	No	Osler Weber Rendú	Tratamiento endoscópico
5	10	HIM(anemia crónica)DA	A 1	Anal 120/500	No	No	Sí	Enfermedad de Crohn	Tratamiento médico
6	12	Diarrea crónica	O 1	Oral 95/600	No	No	Sí	Normal	Tratamiento sintomático
7	17	DA PP Suboclusión	O 1	Oral 80/80	No	Sí	Sí	Tumor metastático	Tratamiento quirúrgico
8	12	DA Anemia crónica	O 2	Oral 125/450	Polipectomía	No	Sí	Síndrome de Peutz Jeghers	Tratamiento endoscópico
9	11	Diarrea crónica	O 1	Oral 130/350	No	No	Sí	Normal	Tratamiento sintomático

C= complicaciones.

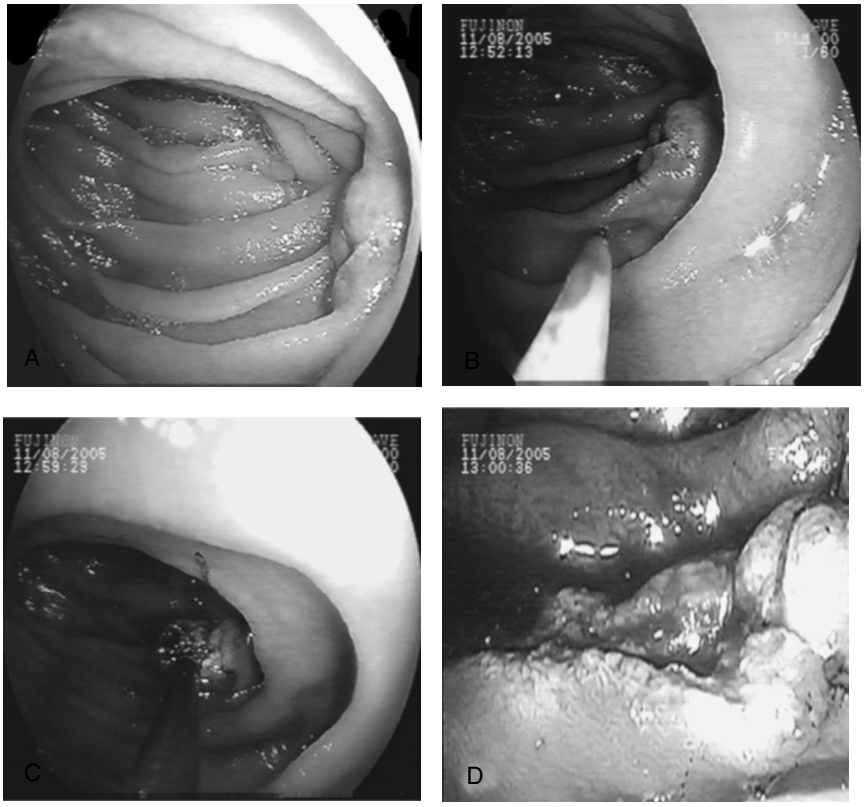


Figura 17–7. Síndrome de nevo azul gomoso. Secuencia de imágenes en donde se observa: ***A.*** Lesión vascular (hemangioma). ***B.*** Aplicación de polidocanol como esclerosante. ***C.*** Tratamiento con argón plasma. ***D.*** Lesión postratamiento.

a nueve niños de 10 a 17 años de edad, estableciéndose un abordaje doble en los cuatro en quienes se logró la enteroscopia total. En los estudios realizados en estos pacientes se hicieron 22 procedimientos, de los cuales nueve se le hicieron al paciente con diagnóstico de síndrome de nevo azul gomoso (figura 17–7); el seguimiento de este último enfermo fue de dos años, no encontrándose manifestaciones de hemorragia. Se estableció el diagnóstico de la enfermedad en seis casos y en los otros tres el estudio fue normal. Se estableció tratamiento endoscópico en tres de seis casos (50%) y consistió en hemostasia endoscópica en dos casos y polipectomía en 1 (figura 17–8). En dos casos el problema se resolvió mediante cirugía y en un caso con tratamiento médico. En los tres casos normales el tratamiento fue sintomático. La conclusión de este trabajo es que el procedimiento es seguro y efectivo en la población pediátrica.

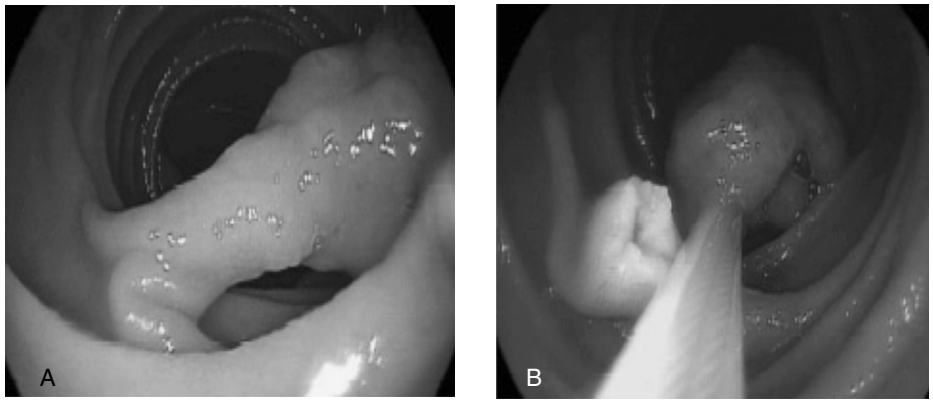


Figura 17–8. Síndrome de Peutz–Jeghers. ***A.*** Pólipo pediculado en yeyuno. ***B.*** Momento de la polipectomía.

Yamamoto,[11] pionero de la técnica de doble balón, informó de su experiencia en la población pediátrica en 2009.[12] Se trataba de un estudio retrospectivo en donde analizó a todos los enfermos que habían sido sometidos al procedimiento, 825 enfermos en total; de ellos, 48 (27 hombres y 21 mujeres) eran menores de 18 años de edad y se incluyeron en el análisis. En este grupo etario se hicieron 92 procedimientos y la edad promedio era de 12 años; el estudio se llevó a cabo bajo anestesia general en 43 procedimientos y con sedación moderada en 49. La indicación más común fue el tratamiento de las estenosis de la anastomosis biliar, posterior a trasplante hepático con hepaticoyeyunoanastomosis en "Y" de Roux en 23 enfermos, con tratamiento exitoso en 13 (56%) pacientes. La segunda indicación fue hemorragia de intestino medio (HIM) en 10 enfermos y se estableció el diagnóstico en siete de ellos. Las otras indicaciones para la EDB fueron vigilancia y tratamiento de los síndromes de poliposis hereditaria (cinco casos), dolor abdominal (cuatro casos), enfermedad inflamatoria intestinal (dos casos). La sensibilidad fue de 65% (31 de 48 enfermos). Sólo se registró una complicación grave, que consistió en hemorragia pospolipectomía. La conclusión de los autores fue que el procedimiento es seguro y clínicamente útil en la población pediátrica.

A continuación se mencionan otros dos trabajos con EDB en población pediátrica. El primero es un estudio chino del que sólo se publicó el resumen[13] y en el cual Xu evaluó el uso del procedimiento en 14 niños encontrando una sensibilidad diagnóstica de 86%, lo que sugiere que es seguro y eficiente. El segundo estudio fue publicado por Leung,[14] quien realizó EDB a 26 niños y adultos jóvenes, con sensibilidad de 90% en promedio para sus diferentes indicaciones, siendo las más comunes dolor abdominal (nueve casos) y HIM (ocho casos). Este autor concluyó que el procedimiento es útil y posible en la población de estudio.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Los resultados presentados y la experiencia obtenida permiten recomendar la EDB como un método adecuado para el estudio y el tratamiento de las enfermedades del intestino delgado en pediatría. Sin embargo, quedan aún por definirse con claridad las indicaciones del procedimiento y mientras no se demuestren los buenos resultados en la práctica endoscópica diaria, el procedimiento deberá llevarse a cabo en unidades hospitalarias por endoscopistas entrenados y familiarizados con la técnica, y habrá que entrenar a los gastroenterólogos pediatras para que sean ellos los que realicen los procedimientos.

Es muy importante mencionar que, en opinión de los autores de este capítulo, este procedimiento ofrece un gran beneficio para los pacientes y sin duda alguna va a cambiar la evolución natural de las enfermedades del intestino delgado, al establecer diagnósticos de certeza y tratamientos endoscópicos que antes sólo era posible llevar a cabo por métodos quirúrgicos, como la dilatación de estenosis o el tratamiento de los tumores benignos. Es indudable que la EDB es un procedimiento que puede y debe hacerse en los enfermos pediátricos con enfermedad del intestino delgado.

IMPACTO Y TRASCENDENCIA

En México la enteroscopia de doble balón ha impactado de forma importante en varios aspectos:

1. Ha demostrado ser de gran utilidad para el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con enfermedad del intestino delgado y logrado establecer, en promedio, diagnósticos de 70% en un grupo de enfermos en donde no se tenía la posibilidad de establecer diagnósticos de certeza. Asimismo, en promedio ha permitido el tratamiento endoscópico en uno de cada tres enfermos que se someten a este procedimiento, modificando de esta manera la evolución natural de las enfermedades del intestino delgado.
2. El procedimiento también ha demostrado utilidad en el grupo de pacientes pediátricos.
3. Es un procedimiento seguro y confiable con una frecuencia de complicaciones graves menor de 1% en endoscopia diagnóstica, y menor de 3% en endoscopia terapéutica.
4. El procedimiento ha logrado tener un impacto positivo en quienes se ha realizado:
   a. Permite establecer un diagnóstico de certeza y de esta forma se tiene la oportunidad de establecer un tratamiento específico al identificar la causa de la enfermedad.

b. Para el médico es un procedimiento que le facilita la atención de este tipo de pacientes.
c. Es benéfico para el sistema de salud, ya que al final el procedimiento ahorra costos al evitar la duplicidad de estudios y los estudios innecesarios, además de que también se prescinde de cirugías innecesarias.

En cuanto a la trascendencia, la UMAE CMN "Siglo XXI" es el hospital pionero en México y en América en la realización de este tipo de procedimientos, lo que le ha permitido ponerse a la cabeza de los hospitales líderes. Ha preparado a médicos de Brasil, Argentina, Perú, Venezuela, América Central, así como a médicos de diferentes estados de la República Mexicana. Por otra parte, el hospital es reconocido en el mundo y sus especialistas han participado en encuentros internacionales, entre ellos el primer consenso internacional realizado en Berlín en 2007 y la primera reunión de cápsula endoscópica y enteroscopia de doble balón que se efectuó en París en 2010. Además, ha tenido múltiples participaciones para la enseñanza y la demostración de la técnica en México, América Central y Sudamérica. Por todo lo expuesto se considera que la enteroscopia de doble balón ha colocado a la UMAE CMN "Siglo XXI" como un referente cuando se habla de este procedimiento.

REFERENCIAS

1. **Delmote JS, Gay G, Houche P, Mensurd Y:** Enteroscopy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1999;9:61.
2. **Yamamoto H, Kita H, Sunada K *et al.:*** A new method of enteroscopy: the double–balloon endoscopy method. *Can J Gastroenterol* 2003;17:273.
3. **Classen M, Fruhmergen P, Koch H:** Peroral enteroscopy of the small and large intestine. *Endoscopy* 1972;4:157.
4. **Shimuzi S, Tade M, Kawai K:** Development of a new insertion technique in push–type enteroscopy. *Am J Gastroenterol* 1987;82:844.
5. **Pennazio M, Arrigoni A, Riso M *et al.:*** Clinical evaluation of push–type enteroscopy. *Endoscopy* 1995;27:164.
6. **Cave DR, Cooley JS:** Intraoperative enteroscopy: Indications and techniques. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 1996;6:793.
7. **Pohl J, Blancas JM, Cave D *et al.:*** Consensus report of the 2nd International Conference on double balloon endoscopy. *Endoscopy* 2008;40:156–160. Revisión.
8. **Yamamoto H, Kita H:** Double–balloon endoscopy: From concept to reality. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 2006;16:229–250.
9. **Hernández O, Blancas JM, Paz V:** Double balloon enteroscopy in the diagnosis of small bowel diseases. The Mexican Experience. *Gastrointest Endosc* 2006;63:AB180.
10. **Hernández O, Blancas JM, Paz V:** Double balloon enteroscopy in the diagnosis and treatment of small bowel diseases in pediatric population. *Gastrointest Endosc* 2007;65:AB163.
11. **Yamamoto H, Sekine Y, Sato Y *et al.:*** Total enteroscopy with a nonsurgical steerable double–balloon method. *Gastrointest Endosc* 2001;53:216–220.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

12. **Nishimura N, Yamamoto H, Yano T *et al.:*** Safety and efficacy of double balloon enteroscopy in pediatric patients. *Gastrointest Endosc* 2010;71:287–294.
13. **Xu CD, Deng CH, Zhong J *et al.:*** Application of double–balloon push enteroscopy in diagnosis of small bowel disease in children (en chino). *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2006;44:90–92.
14. **Leung YK:** Double balloon endoscopy in pediatric patients. *Gastrointest Endosc* 2007;66: S54–S56.

Sección III

Cirugía

18

Fonomicrocirugía

Aideé Pérez Holguín, Alejandro M. Vargas Aguayo

INTRODUCCIÓN

En los últimos años se ha revolucionado el conocimiento de la fisiología de la fonación que, junto con los avances tecnológicos, ha logrado una mayor precisión quirúrgica, mejorado la exposición anatómica e innovado instrumentos quirúrgicos más delicados, lo cual ha permitido mejores resultados quirúrgicos.

Los laringólogos modernos deberían estar familiarizados con las últimas técnicas y tecnologías disponibles para todos los pacientes con alteraciones de la voz, particularmente los profesionales de la misma.

La microcirugía moderna de la laringe es ampliamente llamada fonocirugía. Aunque von Leden introdujo el término en 1963 para procedimientos diseñados a alterar la calidad o el tono de la voz, en la actualidad se utiliza para definir la microcirugía de la laringe, que busca preservar el margen vibratorio de la cuerda vocal y con ello preservar la calidad de la voz.[1] El punto clave de esta cirugía moderna es lograr un gran respeto por el margen vibratorio de la cuerda vocal.

El término fonocirugía se refiere a cualquier procedimiento realizado para mejorar o restaurar la voz. El *Committee of the European Laryngological* propuso dividir la fonocirugía en cuatro grupos:[2]

a. Cirugía de la cuerda vocal.
b. Cirugía de la estructura laríngea.
c. Cirugía neuromuscular.
d. Cirugía reconstructiva (reemplazar total o parcialmente la laringe).

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La fonocirugía está muy relacionada con la realización de diagnósticos más precisos mediante la práctica rutinaria de la estroboscopia laríngea y el uso de endoscopia (sea rígida o flexible). La fisiología laríngea se ha podido estudiar mejor utilizando la estroboscopia, la cual sirve para evaluar las alteraciones estructurales de los pliegues vocales que generan cambios negativos en su patrón vibratorio. La vibración de los pliegues vocales verdaderos es una función fisiológica complicada, cuya observación está fuera del alcance del ojo humano con una fuente de luz normal. Los pliegues vocales en aducción cíclicamente se cierran y se abren entre 60 y 1 500 veces por segundo, dependiendo del tono fonatorio. La luz estroboscópica visualmente hace que las vibraciones de los pliegues vocales parezcan en cámara lenta y que, por tanto, la vibración de los mismos puede ser observada y procesada (el ojo humano puede percibir no más de cinco imágenes distintas por segundo).[1]

La anatomía laríngea se estudia mediante la observación de la misma, a través de una imagen indirecta o una directa (figura 18–1). La laringoscopia indirecta la describió por primera vez Bozzini en 1806 (usando un espejo), pero se popularizó hasta 1854, cuando el español Manuel García, quien tenía un reflejo nauseoso débil, utilizó un espejo dental y la luz solar como fuente de luz. En 1895 Oertel creó el primer laringoestroboscopio, que consistía en un disco perforado de velocidad variable que era intercalado entre la fuente de luz y el examinador con el espejo frontal. Desde entonces, la videoestroboscopia laríngea ha evolucionado hasta tener fuentes de luz de alta intensidad y ser finamente controlada con endoscopios de fibra óptica, con cámara distal acoplada y con grabación aná-

Figura 18–1. Microlaringoscopia directa. Se observa el laringoscopio de Kleinssasser colocado en el paciente ya intubado, con el microscopio listo para la intervención.

loga o digital. En la actualidad consta de una fuente de luz estroboscópica, un endoscopio, un micrófono, una videocámara, un monitor y un equipo de grabación. El laringoscopio puede ser flexible transnasal o transbucal, con un telescopio rígido angulado.[1]

La ilusión de aparente movimiento en cámara lenta se debe a la colección de varias imágenes inmóviles secuenciales de los pliegues vocales de intervalos seleccionados durante ciclos glóticos repetidos, a una frecuencia vibratoria dada. Además, los destellos estroboscópicos pueden ser emitidos a la misma frecuencia de la fonación, lo cual se llama sincronización.

El objetivo de la fonomicrocirugía es realizar cambios que permitan un mejor desempeño de los pliegues vocales durante el ciclo vibratorio, con el fin de mejorar la voz. Se debe entender que el mejoramiento de la voz implica un efecto positivo en la autoimagen del paciente, en su vida social e incluso en su vida laboral. La fonomicrocirugía puede incluir cualquiera de las siguientes situaciones:

1. Mejorar las características del tejido.
2. Extirpar las lesiones que interfieran con el normal funcionamiento de los pliegues vocales.
3. Modificar la forma, el tamaño o la posición de las estructuras laríngeas.

Para entender la fonocirugía es indispensable comprender la fisiología laríngea. Se han descrito varias funciones de la laringe, pero las tres más importantes son: la respiración, la protección de la vía aérea y la fonación. Para fines de este capítulo se explicará brevemente la fonación.

La fonación es un fenómeno relativamente pasivo. Se incrementa la presión subglótica —superando la presión de cierre de las cuerdas vocales y logrando separarlas— primero en su borde inferior y luego en el superior, permitiendo el paso del aire a través de la glotis. Esta lucha entre la aducción de las cuerdas vocales y la turbulencia generada en el aire que pasa a través de las cuerdas vocales, así como la repetición de este ciclo en una secuencia rápida, produce el tono vocal, ya que genera vibración de las cuerdas vocales. Sin embargo, en el tono vocal también interviene la elasticidad y la longitud de la cuerda vocal. La longitud y la rigidez de la cuerda vocal son controladas por los músculos intrínsecos de la laringe; este control es llevado a cabo en ambos lados de manera simétrica, debido a que los músculos intrínsecos de la laringe son pares, a excepción del músculo interaritenoideo, único músculo impar de la laringe. Durante la fonación, el músculo interaritenoideo y el cricoaritenoideo lateral se contraen para incrementar la fuerza de cierre y la aposición de las cuerdas vocales. El músculo tiroaritenoideo (músculo vocal) controla la forma y rigidez o tensión de la cuerda vocal, ya que al contraerse acorta la cuerda vocal y se engruesa, generando incremento de la superficie de contacto. La función de este músculo tiene que ver con la vibración de la cuerda vocal y el tono de la voz. El músculo cricotiroideo es antagonista

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

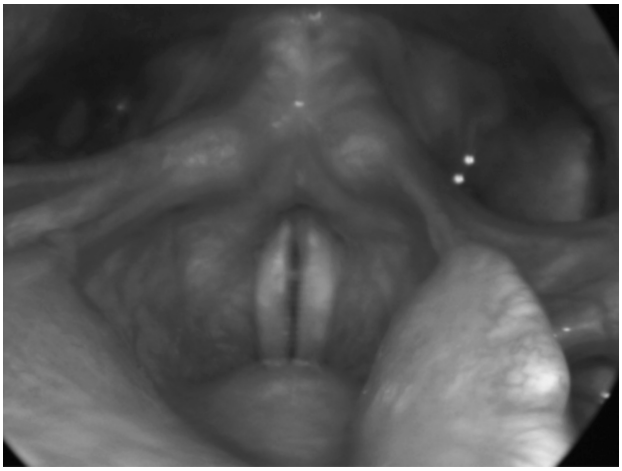


Figura 18–2. Laringe normal.

del músculo tiroaritenoideo; genera alargamiento de la cuerda vocal, adelgazamiento y disminución del área de contacto de la cuerda vocal. Para la producción de tonos bajos las cuerdas vocales se aproximan con un área de contacto larga y poca tensión. En el caso de los tonos altos las cuerdas vocales se alargan, generando mayor tensión.[3] Cuando no hay un cierre adecuado no se logra incrementar adecuadamente la presión subglótica, con lo cual no hay una vibración adecuada y no se produce un sonido intenso. La onda vibratoria está dada en el tejido conectivo de la lámina propia, sin lo cual no se logra una onda adecuada y una modulación de la voz (figura 18–2).

La decisión de un procedimiento quirúrgico u otro debe tomar en cuenta varios factores:

a. Experiencia del laringólogo.
b. La edad del paciente.
c. El estado social del paciente.
d. El requerimiento de voz que tenga el paciente.

CIRUGÍA DE LA CUERDA VOCAL

Las lesiones mucosas, como leucoplaquias, carcinomas, nódulos, pólipos, úlceras por contacto o granulomas, por lo general se diagnostican con facilidad durante la exploración endoscópica. Estas lesiones se pueden tratar controlando los factores desencadenantes y como siguiente opción el tratamiento quirúrgico. Se

prefiere el uso de instrumental de corte fino que permita conservar lo más posible la lámina propia y la cubierta de la cuerda vocal, para evitar cicatrices y disfonía posoperatoria. Los defectos en el borde medial de la cuerda vocal, por pérdida del tejido conectivo, alteran la vibración de la cuerda vocal.

Se prefiere evitar el uso de láser en lesiones pequeñas, porque puede generar lesión de la lámina propia adyacente a la lesión; la cicatrización del área puede producir disfonía posoperatoria.[3,5,6]

NÓDULOS LARÍNGEOS

Son lesiones habitualmente bilaterales, que suelen manifestarse más a menudo en niños y mujeres jóvenes. Por lo general las lesiones son causadas por un traumatismo en la mucosa de la cuerda vocal y por el uso excesivo de la voz, que al generar un contacto forzado produce congestión y edema, dando como resultado engrosamiento de la mucosa de la cuerda vocal. Desde el punto de vista clínico se observan como lesiones blanquecinas brillantes, por lo general bilaterales en la unión del tercio anterior con el tercio medio de la cuerda vocal. Su tratamiento es conservador, con rehabilitación foniátrica; sólo en caso de fracaso se indica su resección quirúrgica.[5–7]

PÓLIPOS LARÍNGEOS

Son lesiones generalmente pediculadas, unilaterales (90% de los casos), que se pueden encontrar en cualquier porción de la cuerda vocal, pero sobre todo en la unión del tercio medio con el tercio anterior. Son las lesiones benignas más comunes en el adulto. Suelen asociarse con el uso forzado de la voz, el consumo de ácido acetilsalicílico o anticoagulantes, o la intubación endotraqueal. Pueden ser mucoides o angiomatosos; los mucoides suelen ser traslucidos o grisáceos, y los angiomatosos más rojizos, dependiendo del grado de vascularidad. El tratamiento es quirúrgico con resección de la lesión (figuras 18–3 a 18–6).[5,6,8]

QUISTES LARÍNGEOS

Se localizan por lo regular en la supraglotis y pueden ser congénitos o adquiridos. Los congénitos suelen encontrarse en el repliegue ariepiglótico o en la pared lateral de la faringe y ocasionar dificultad respiratoria. En el adulto se pueden localizar en la vallécula, la supraglotis o las intracordales. Pueden ser quistes pequeños

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

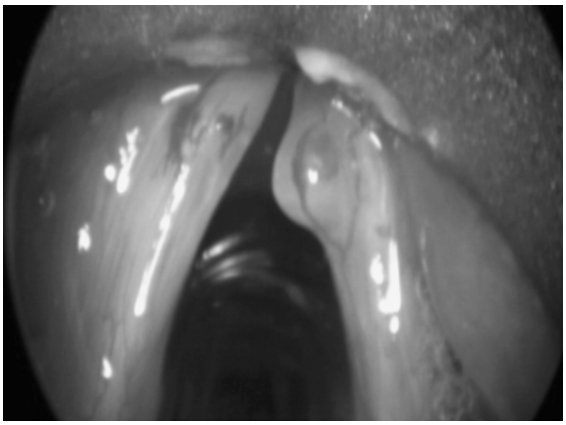


Figura 18–3. Pólipo en el tercio anterior de la cuerda vocal derecha.

y asintomáticos, debidos a retención mucosa; se localizan en la vallécula, la base de la lengua, la epiglotis o el repliegue ariepiglótico. Estos quistes pueden ser también quistes de inclusión epidérmicos y localizarse sobre las cuerdas vocales. Su tratamiento es quirúrgico con resección de la lesión.[5,6,9]

GRANULOMA LARÍNGEO

Los granulomas suelen presentarse en la región posterior del proceso vocal, frecuentemente asociados a reflujo gastroesofágico o intubación endotraqueal pro-

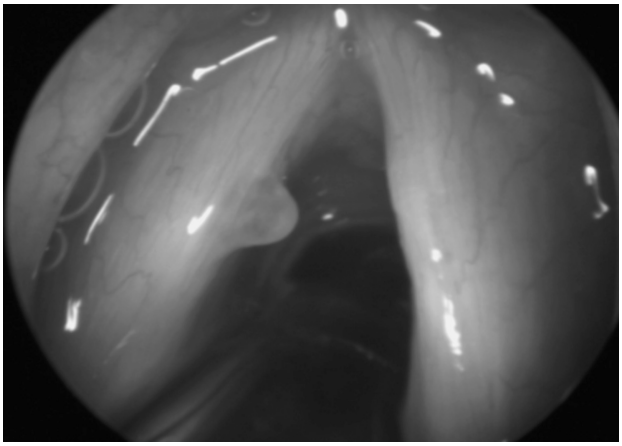


Figura 18–4. Imagen del pólipo ya resecado.

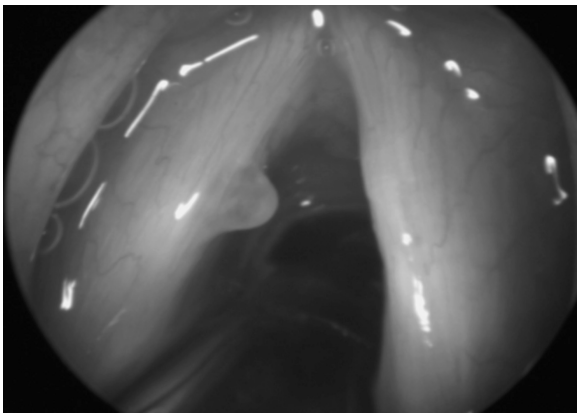


Figura 18–5. Pólipo mucoide en la unión del tercio medio con el tercio anterior de la cuerda vocal izquierda.

longada. Por lo general se manifiestan con disfonía, aunque pueden sólo mostrar datos de irritación y necesidad de aclaramiento vocal. Algunas lesiones pueden ser grandes y generar dificultad respiratoria. El mejor tratamiento es evitar el factor desencadenante; sólo en caso de falla se recurre al tratamiento quirúrgico.[5,6,10]

PAPILOMATOSIS LARÍNGEA

La papilomatosis laríngea recurrente afecta las mucosas del aparato respiratorio (figura 18–7). Es la neoplasia benigna más común de la laringe en los niños y tam-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

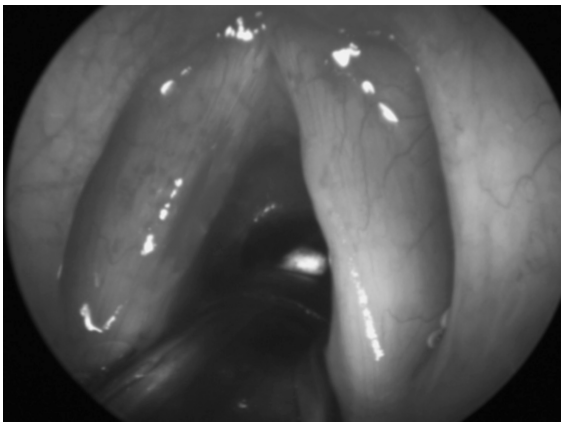


Figura 18–6. Pólipo ya resecado.

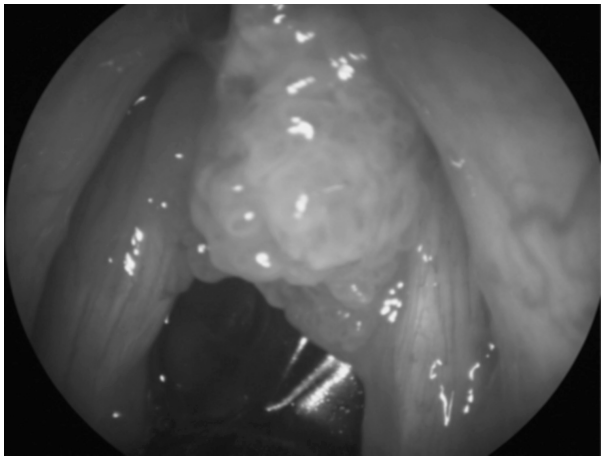


Figura 18–7. Lesiones papilomatosas en el tercio anterior de la cuerda vocal derecha.

bién es muy frecuente en los adultos. Es ocasionada por el virus del papiloma humano, predominantemente los subtipos 6, 11, 16 y 18. Suele manifestarse como disfonía; en los niños a menudo se presenta también con dificultad respiratoria. Su tratamiento es quirúrgico, con resección de las lesiones; el uso de láser CO_2 o láser KTP por su acción angiolítica; el empleo de cidofovir, un agente antiviral que administrado directamente en las lesiones (intralesional) ha mostrado inducir la remisión de las lesiones, aunque debido al riesgo de malignización y nefrotoxicidad se debe usar con precaución; y el reciente uso de un agente que inhibe la angiogénesis, conocido como bevacizumab, que ha mostrado grandes resultados en la recurrencia de esta enfermedad, aunque su uso es reciente y aún falta corroborar sus resultados a largo plazo.[5,6,11]

EDEMA DE REINKE

También se denomina corditis polipoide. Se refiere a la proliferación o redundancia de la capa superficial de la lámina propia. Generalmente se presenta en pacientes con factores irritantes, como tabaquismo, reflujo faringolaríngeo y exposición laboral a irritantes. El tratamiento es quirúrgico, junto con el control de los factores desencadenantes (figuras 18–8 y 18–9).[5,6,12]

LEUCOPLAQUIA

Es una placa blanquecina que suele afectar el epitelio de la cuerda vocal y que incluye hiperqueratosis, displasia y cambios verrucosos iniciales. Se considera

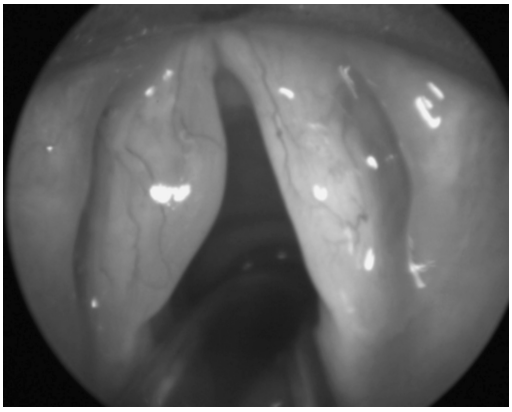


Figura 18–8. Edema de Reinke en la cuerda vocal izquierda.

una lesión premaligna, que en 8 a 14% de los casos se torna maligna. Es importante la resección de estas lesiones para mejorar la calidad de la voz, pero sobre todo para descartar malignidad (figura 18–10).[5,6,13]

INFLAMACIÓN INESPECÍFICA DE LA CUERDA VOCAL

Hay algunos casos de procesos inflamatorios crónicos en la cuerda vocal caracterizados básicamente por eritema o hemorragias. Por lo regular, se deben a abuso

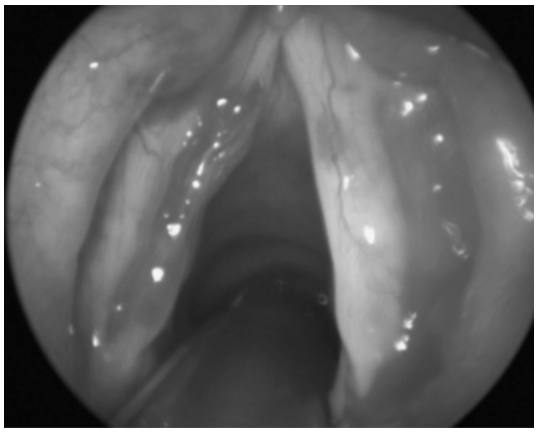


Figura 18–9. Edema de Reinke ya drenado. Obsérvese la incisión sobre la cuerda vocal izquierda.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

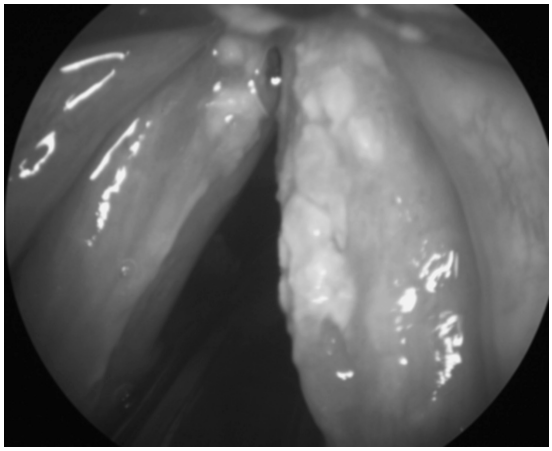


Figura 18–10. Leucoplaquia en dos tercios anteriores de la cuerda vocal derecha.

vocal, tabaquismo, reflujo faringolaríngeo y respiración bucal. El tratamiento básico incluye el control de los factores desencadenantes y el uso de esteroides inhalados o sistémicos. La cirugía sólo se justifica cuando existe duda diagnóstica y se requiere una biopsia o toma de cultivo.[5,6]

Cirugía de la estructura laríngea

Alteración de la asimetría vocal

En este grupo de alteraciones se incluyen la paresia o la parálisis de cuerda vocal. En algunos pacientes la exploración endoscópica puede ser normal; sólo los estudios dinámicos (como la estroboscopia o la electromiografía) logran demostrar alguna alteración en la rigidez o tensión de la cuerda vocal. Sin embargo, los estudios dinámicos pueden no ser suficientes para el diagnóstico y únicamente la experiencia del laringólogo ofrece alguna ayuda. El tratamiento de estas alteraciones puede incluir varias técnicas, como las siguientes.

1. **Inyección de materiales para llevar a la línea media la cuerda vocal:**
   - **Teflón:** el uso de este material inyectado en el ventrículo de Morgagni, entre el músculo tiroaritenoideo y el cartílago tiroides, ha demostrado ser útil para mejorar la protección de la vía aérea y la vibración de la cuerda vocal. No obstante, el teflón fracasa en 10% de los pacientes; puede alterarse la vibración vocal y, por tanto, el tono de la voz; puede haber formación de granulomas, migración del teflón, aplicación inadecuada y admi-

nistración excesiva de teflón, con la consecuente obstrucción de la vía aérea; debido a que se trata de un material permanente el uso excesivo de éste requiere en ocasiones su remoción.[4]

- **Uso de grasa:** se ha utilizado con gran seguridad, pero tiene el inconveniente de la reabsorción de la grasa, lo que requiere varias aplicaciones.
- **Ácido hialurónico:** el uso de este material tiene grandes ventajas, ya que no genera reacciones inflamatorias ni rechazo, aunque su durabilidad puede ser temporal. Se han utilizado otros materiales, como politetrafluoroetileno (Gore–tex®), esponja hemostática (Gelfoam®), mezclas de teflón–Gelfoam® o hidroxiapatita, en busca del material ideal que sea duradero y seguro, y que no genere reacción inflamatoria o migración.[4]

2. **Tiroplastia:** otra opción a la aplicación de materiales para llevar a la línea media la cuerda vocal, son las tiroplastias (abordaje externo), las cuales se pueden clasificar en cuatro tipos:
   - **Tipo 1:** permite una compresión lateral de la cuerda vocal paralizada, estrechando la luz glótica. Generalmente se recomienda en casos de parálisis unilateral del nervio laríngeo recurrente.
   - **Tipo 2:** crea una expansión lateral de la glotis. Indicada en parálisis bilateral de cuerdas vocales.
   - **Tipo 3:** acorta y relaja ambas cuerdas vocales.
   - **Tipo 4:** alarga y adelgaza las cuerdas vocales. Se recomienda en combinación con la tiroplastia tipo 1 en caso de parálisis del nervio laríngeo recurrente y del laríngeo superior.

Cirugía neuromuscular

Alteraciones neuromusculares de la cuerda vocal

Este grupo generalmente incluye trastornos con hipofunción o hiperfunción vocal, y alteraciones neurológicas, como miastenia *gravis,* enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, temblor vocal y disfonía espasmódica, entre otras. En estos padecimientos la rehabilitación ha mostrado la mayor utilidad, pero en algunos casos el uso de toxina botulínica puede ser útil.[4]

Se han diseñado técnicas para modificar el tono de la voz en pacientes que desean una voz más aguda o grave, con alargamiento o acortamiento de la cuerda vocal, empero todavía falta mayor experiencia en estas técnicas.

REINERVACIÓN LARÍNGEA

Se ha realizado en casos de parálisis de cuerda vocal, utilizando el nervio frénico, las neuronas simpáticas preganglionares, el nervio hipogloso y los pedículos neu-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

romusculares.[14] De la misma manera, se han hecho algunos trasplantes de laringe, pero aún se requiere mayor experiencia.

REFERENCIAS

1. **Sataloff RT, Hawkshaw MJ, Divi V, Heman–Ackah:** Voice surgery. *Otolaryngol Clin N Am* 2007;40(5):1151–1183.
2. **Friedrich G, Remacle M, Birchall M, Marie JP, Arens C:** Defining phonosurgery: a proposal for classification and nomenclature by the Phonosurgery Committee of the European Laryngological Society. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007;264(10):1191–2000.
3. **O'Connor D:** Physiology of the airway. En: Myer C, Cotton R, Shott S (eds.): *The pediatric airway an interdisciplinary approach*. EUA, Lippincott, 1995:15–23.
4. **Berke G:** Voice disorders and phonosurgery. En: Bayley B (ed.): *Head and neck surgery. Otolaryngology* 1993;1:644–657.
5. **Kenneth WA:** Vocal fold masses. *Otolaryngol Clin N Am* 2007;40(5):1091–1108.
6. **Shapshay SM, Reibeiz EE:** Benign lesions of the larynx. En: Bayley B (ed.): *Head and neck surgery otolaryngology.* Filadelfia, Lippincott, 1993:630–643.
7. **Rubin AD, Gherson S, Sataloff RT:** Vocal fold nodules. En: Sataloff RT, Hawkshaw MJ, Eller R: *Atlas of laryngoscopy.* 2ª ed. EUA, Plural Publishing, 2007:75.
8. **Sataloff RT, Hawkshaw MJ, Nagorsky M:** Vocal fold polyp, scar, and sulcus vocalis. En: Sataloff RT, Hawkshaw MJ, Eller R: *Atlas of laryngoscopy.* 2ª ed. EUA, Plural Publishing, 2007:86–87.
9. **Hawkshaw M, Eller RL, Sataloff RT:** Intracordal cyst. En: Sataloff RT, Hawkshaw MJ, Eller R: *Atlas of laryngoscopy.* 2ª ed. EUA, Plural Publishing, 2007:70–71.
10. **Eller RL, Marks L, Hawkshaw M, Sataloff RT:** Vocal process granuloma. En: Sataloff RT, Hawkshaw MJ, Eller R: *Atlas of laryngoscopy.* 2ª ed. EUA, Plural Publishing, 2007:97.
11. **Sataloff RT, Spiegel JR, Hawkshaw M:** Recurrent invasive papilloma of the vocal fold. En: Sataloff RT, Hawkshaw MJ, Eller R: *Atlas of laryngoscopy.* 2ª ed. EUA, Plural Publishing, 2007:149–150.
12. **Grant DG, Birchall MA, Bradley PJ:** Surgery for benign tumors of the adult Larynx. En: Remade Marc, Eckel HE: *Surgery of larynx and trachea.* EUA, Springer, 2010:91–111.
13. **Zeitels SM, López GG, Burns JA, Lutch M, Friedman AM *et al.:*** Microlaryngoscopic an office–based injection of bevacizumab (Avastin) to enhance 532–nm pulsed KTP laser treatment of glottal papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2009;118(9)(Suppl):1–24.
14. **Eller RL, Hawkshaw M, Sataloff RT:** Asymetric Reinke's edema. En: Sataloff RT, Hawkshaw MJ, Eller R: *Atlas of laryngoscopy.* 2ª ed. EUA, Plural Publishing, 2007:17.
15. **Eller RL, Hawkshaw M, Sataloff RT:** Leukoplakia. En: Sataloff RT, Hawkshaw MJ, Eller R: *Atlas of laryngoscopy.* 2ª ed. EUA, Plural Publishing, 2007:161.
16. **Rubin AD, Sataloff RT:** Vocal fold paresis and paralysis. *Otolaryngol Clin N Am* 2007;40 (5):1109–1132.

19

Reconstrucción aloplástica de la articulación temporomandibular

Jovita Romero Flores, Eddy Mena Gómez

INTRODUCCIÓN

La reconstrucción ósea de los maxilares representa uno de los más complejos retos del cirujano maxilofacial en estos tiempos. Debido a que la articulación temporomandibular (ATM) es un centro de crecimiento facial, además de ser la única articulación de tipo ginglimoartrodial (que rota y se traslada) de todo el organismo y el pilar de la oclusión, las consideraciones para su reconstrucción son mayores.[1,2] Para fines de reconstrucción, anatómicamente la mandíbula se puede dividir en cuatro grandes regiones con algunas peculiaridades y límites no bien definidos:

- Cóndilo mandibular.
- Rama mandibular.
- Cuerpo mandibular.
- Proceso alveolar mandibular.

Aquí se abordará la reconstrucción aloplástica de la región condilar y la fosa temporomandibular, así como de la zona de soporte de las prótesis, que es la región de la rama mandibular.

La región condilar es crítica para la función masticatoria y todos los movimientos mandibulares. En pacientes jóvenes y en desarrollo ésta es una importante área para el crecimiento de la mandíbula. Hay factores anatómicos de la región condilar, como el componente muscular y el soporte de la morfología de la altura

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

facial, que son de una importancia determinante en la función. La región condilar contribuye a la altura vertical posterior de la mandíbula, por lo que una mala rehabilitación de esta región condiciona una pérdida de la altura con una consecuente maloclusión y pérdida del contorno estético. No sólo la reconstrucción condilar es necesaria, sino además la relación y posición adecuada del cóndilo en la fosa temporomandibular, por lo que es importante también su consideración.

El músculo pterigoideo externo realiza movimientos de traslación y excursivos. Cuando se hacen grandes reconstrucciones en la articulación temporomandibular, la no inserción de este músculo da como resultado la pérdida de estas funciones.

La rama participa en la función masticatoria por ser el lugar en donde se insertan los músculos mayores de la masticación (masetero, temporal y pterigoideo interno).

Estos músculos proveen la fuerza mayor durante la mordida y sirven como un potente aporte sanguíneo para la reconstrucción ósea de la mandíbula.[1–4]

Para la reconstrucción condilar se han propuesto varias alternativas:

1. Hueso autólogo.
2. Hueso homólogo.
3. Hueso heterólogo.
4. Implantes aloplásticos.

La reconstrucción con hueso autólogo es aún la opción más considerada para este fin. La historia de procedimientos con reconstrucción aloplástica ha sido, desafortunadamente, caracterizada por múltiples fallas basadas en un diseño inapropiado, por ignorar los principios biomecánicos y por no considerar las experiencias publicadas en la literatura ortopédica. Se ha propuesto que antes de efectuar una reconstrucción aloplástica se agoten todas las posibilidades de tratamiento no quirúrgico o quirúrgico conservador (artroplastia, cirugía artroscópica, etc.).[1]

Actualmente se aceptan las siguientes indicaciones para la reconstrucción con materiales aloplásticos:

- Articulaciones degeneradas, reabsorbidas y anquilosadas con graves discrepancias anatómicas.
- Fallas de injertos de hueso autógeno.
- Lecho receptor poco vascularizado.
- Destrucción de injertos de hueso autógeno por reacción a cuerpo extraño.
- Interposición preexistente.
- Enfermedad inflamatoria poliarticular grave que afecte la articulación temporomandibular.
- Anquilosis recurrente con antecedente de formación excesiva de hueso heterotópico.

Otras indicaciones a considerar son:

- Necrosis avascular de la región condilar.
- Anormalidades del desarrollo.
- Resección por neoplasias benignas.
- Resección por tumoraciones malignas.
- Fracturas irreparables del cóndilo.

Contraindicaciones:

- Infección activa o crónica.
- Enfermedades donde hay insuficiente calidad o cantidad de hueso para soportar los componentes.
- Enfermedades sistémicas con susceptibilidad o infecciones.
- Pacientes con perforaciones extensas en la fosa mandibular.
- Deficiencias óseas en la eminencia articular o arco cigomático que alteran gravemente el soporte para el componente artificial de la fosa.
- Reconstrucción parcial de la articulación temporomandibular.
- Reacción alérgica conocida a cualquier material usado en los componentes (el paciente con susceptibilidad conocida al níquel no debe recibir implantes con aleación de cromo–cobalto–molibdeno, ya que este material contiene níquel).
- Pacientes con enfermedades mentales o neurológicas que no deseen o no puedan seguir las instrucciones de cuidados posoperatorios.
- Pacientes con inmadurez esquelética.
- Pacientes con hábitos hiperfuncionales graves.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LOS IMPLANTES ALOPLÁSTICOS

Las principales desventajas asociadas con injertos autólogos son la morbilidad del sitio donador, un comportamiento variable del injerto (resorción, anquilosis o crecimiento excesivo). Por tanto, teóricamente un implante aloplástico debería proporcionar:

- No requerir una zona donadora.
- Reducción del tiempo quirúrgico.
- Disminución de estancia intrahospitalaria.
- Función inmediata.

- Fijación intermaxilar únicamente transoperatoria.
- Habilidad para mantener una oclusión estable posquirúrgica, porque no hay cambios en la dimensión del implante, oportunidad para manipular el diseño de la prótesis para disminuir la formación de hueso heterotópico.

La mayor desventaja de las prótesis es la potencial formación de residuos protésicos con respuesta a cuerpo extraño. Otra desventaja es la necesidad impredecible de una revisión quirúrgica, la limitación para ajustar los insumos *(stock)* protésicos y el alto costo de las prótesis.[1,2,5,6]

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

En 1840 John Murray Carnochan documentó por primera vez la colocación de un fragmento de madera entre la base del cráneo y el cóndilo mandibular osteotomizado en un paciente anquilosado.[7] En 1933 Risdon usó oro laminado como material de interposición después del defecto creado por una artroplastia.[8] Eggers (1946) y Goodsell (1947) señalaron el uso de tantalio laminado para el mismo propósito.[9] Estos primeros intentos realizados en hemiartroplastias también incluyeron prótesis de fosas glenoideas, como las diseñadas por Robinson[10] (1960), Christensen[11] (1963,1971) y Morgan[12] (1971); dichas láminas metálicas generalmente se fijaban al arco cigomático. Van Loon[13] y col. sintetizaron los diseños de implantes aloplásticos, los métodos de fijación y la revisión de la literatura hasta 1995. Driemel y col., en un artículo de 2009, actualizaron la revisión realizada por van Loon y la sintetizan como se muestra en el cuadro 19–1.[14]

Algunas de las prótesis mencionadas aquí se presentan en las figuras 19–1 y 19–2.

ABORDAJES QUIRÚRGICOS

Un tema genérico en todos los sistemas de injertos aloplásticos es la necesidad de un acceso quirúrgico apropiado para la colocación del componente protésico condilar y de la fosa. En la Unidad Médica de Alta Especialidad del Centro Médico Nacional "Siglo XXI", el abordaje quirúrgico utilizado en los pacientes fue el preauricular convencional, pero también se puede usar el endaural combinado con un abordaje submandibular tipo Risdon. La incisión preauricular se realiza a 2 mm en sentido anterior al trago, siguiendo el pliegue preauricular con una liberatriz de 45° hacia la línea del pelo, en la región temporal hacia la zona anterior.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 19–1. Actualización (2009) de diseños de implantes alopásticos

Diseño de la prótesis	Periodo de aplicación	Indicación	Material	Número de prótesis evaluadas (pacientes)	Seguimiento en años	Complicaciones
Christensen	Desde 1965	?	Fosa: Cr–Co Cóndilo: Cr–Co + PMMA	42	2.7	Reacciones alérgicas, anquilosis, fractura de prótesis condilar
Kiehn	1974 a 1979	Anquilosis, neoplasia, artritis, infección, dolor	Fosa: Cr–Co Cóndilo: Cr–Co + PMMA	27	1 a 4	Infección (un caso), erosión percutánea (1 caso), aflojamiento de la prótesis (1 caso), dolor (2 casos)
Kent	1981 a 1982	Anquilosis, tumor, traumatismo, cambios degenerativos, artritis reumatoide	Fosa: protoplast I + teflón FEP + teflón PTFE	29 (18), 6 con reemplazo de fosa solamente	4.8	Infección (cuatro casos), erosión (cuatro casos), luxación (dos casos)
	1982 a 1986		Cóndilo: Cr–Co–Mb Fosa: protoplast II + teflón FEP	163 (109); 53 con reemplazo de fosa únicamente	3.8	Infección (dos casos), erosión (dos casos), anquilosis fibrosa (dos casos), dislocación de cóndilo natural (un caso, dolor (cinco casos)
Kent	1982 a 1986	Usada en casos de patología de ATM como anquilosis, tumoral, idiopática, traumática, reumática degenerativa, iatrogénica	Cóndilo: Cr–Co–Mb Fosa: protoplast II + teflón FEP	85	10	Falla del material de teflón FEP (24 casos), anquilosis (nueve casos), dolor (10 casos)
	1986 a 1990	Enfermedades articulares	Cóndilo: Cr–Co–Mb Fosa: protoplast–hidroxiapatita + UHMWPE	116	6	Anquilosis (10 casos), dolor (ocho casos)
Sonnenburg	1972 a 1982	Anquilosis, neoplasia, traumatismo, artropatía	Cr–Co–Mb (wisil)	9 (6)	2 a 6	Infección (dos casos), mala adaptación del cóndilo (un caso), mala conformación de la prótesis (un caso), parálisis facial (dos casos)

Cuadro 19-1. Actualización (2009) de diseños de implantes alopásticos (continuación)

Diseño de la prótesis	Periodo de aplicación	Indicación	Material	Número de prótesis evaluadas (pacientes)	Seguimiento en años	Complicaciones
Sonnenburg	1983-?	Anquilosis, neoplasia, traumatismo, artropatía	Fosa: titanio + UHMWPE Cóndilo: Ti-Pd	16 (12)	1 a 5	Infección (un caso)
Techmedica	Desde 1990	Anquilosis, enfermedades articulares inflamatorias de resorción, cirugías previas no exitosas de ATM, discapacidad anatómica	Fosa: titanio + UHMWPE Condilo: Cr-Co-Mb Pasaje para la mandíbula: titanio de calidad comercial o Ti6Al4V	363 (215)	0 a 4	Falla del diseño protésico mala adaptación, aflojamiento, dislocación (nueve casos), falla biológica; reacción infecciosa o inmunitaria (tres casos), falla del material; fractura o desgaste de partículas (un caso)
Techmedica/ TMJ Concepts	1990 a 2004	Artritis inflamatoria, operaciones de ATM previas no exitosas, pérdida de la dimensión vertical mandibular y relación oclusal (resorción ósea, traumatismo, anormalidades del desarrollo, lesión patológica)	Fosa: titanio + UHMWPE Cóndilo: Cr-Co-Mb Pasaje mandibular: titanio de calidad comercial o Ti6Al4V	102 (61)	0 a 14	Dolor e inflamación (un caso)
TTN-TMJ	1992-?	Osteoartrosis, artritis reumatoide, fracturas de la cabeza condilar, anquilosis, enfermedad intracapsular	Titanio puro; recubrimiento de las superficies articulares con nitruro de titanio	27	0.3 a 6	Dolor, aumento de volumen y limitación al movimiento (tres casos, debido a colocación previa de teflón-protoplast o silicona en reconstrucción anterior)
Lorenz	Desde 1995	Tratamientos previos de ATM no exitosos, cambios degenerativos, resorción de articulación	Fosa: UHMWPE Cóndilo: Cr-Co o titanio	69 (50)	3	Meningitis (un caso)

UHMWPE: polietileno de ultraalto peso molecular; Cr: cromo; Co: cobalto: ATM: articulación temporomandibular: Ti: titanio. Tomado de: Driemel O *et al.:* Historical development of alloplastic temporomandibular joint replacement after 1945 and state of the art. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2009;38:909-920.

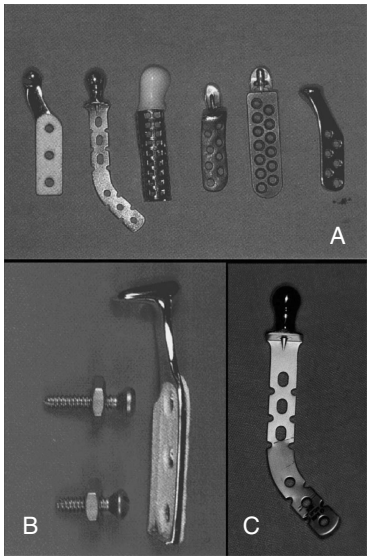


Figura 19–1. Prótesis únicamente condilar. ***A.*** De izquierda a derecha: Vitek–Kent, Synthes, Delrin–Timesh, Christensen tipo I, Christensen tipo II, Biomet Lorenz. ***B.*** Prótesis condilar después de Vitek–Kent. Tomadas de *Color atlas of temporomandibular joint surgery.* En: Penny Rudolph (ed.): *Autogenous and alloplastic reconstruction of the temporomandibular joint.* Mosby, 1998:178, 182. ***C.*** Prótesis AO/ASIF TMJ (Synthes GmbH, Umkirch, Alemania).

Figura 19–2. Kent–Vitek Prosthesis® fijada con tornillos a la base de cráneo.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Se debe tener cuidado de no lesionar el cartílago del trago durante la incisión inicial y disecar cuidadosamente hacia la raíz del cigoma, estableciendo un solo plano de disección, con la finalidad de proteger el nervio facial. Según Al–Kayat y Bramley,[15] el tronco superior del nervio facial cruza la raíz del cigoma de 8 a 35 mm anterior a la porción más anterior del conducto auditivo óseo. La incisión submandibular se realiza para el abordaje inferior, aunque también se ha mencionado el uso de la incisión retromandibular.

Digman y Grabb[16] refieren que la rama marginal del nervio facial pasa por encima del borde mandibular en 81% de los casos. Sin embargo, la disección debe ser cuidadosa, porque se puede encontrar hasta 3 cm por debajo del borde inferior mandibular y en un plano profundo al músculo cutáneo del cuello. El nervio corre superficial a la vena facial, por lo que se recomienda ligar dicha vena y retraerla superiormente, como parte de la disección normal. Después de disecar el músculo cutáneo del cuello se encuentra la hamaca pterigomaseterina y la aponeurosis que cubre la glándula submaxilar.

Se incide con una hoja de bisturí 15 para acceder al borde inferior mandibular, disecando el músculo masetero y se establece la comunicación con el abordaje preauricular. Estos abordajes brindan una vista clara de la rama y la región de la articulación temporomandibular. Después se realizan los pasos indicados por el fabricante para cada tipo de prótesis de articulación temporomandibular.[17–19]

REEMPLAZO TOTAL DE ARTICULACIÓN TEMPOROMANDIBULAR CON SISTEMA WALTER LORENZ

El sistema de reemplazo total de la ATM (figura 19–3) ha sido fabricado y clínicamente utilizado desde julio de 1995; fue aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) en el mismo año. En más de 400 pacientes se ha implantado esta prótesis con un éxito de 96%; la prótesis consta de un componente mandibular y uno temporal, los cuales se fijan a través de tornillos.

Componente mandibular

La prótesis mandibular (apófisis condílea) está diseñada para reemplazar la superficie articular del cóndilo de la mandíbula. La prótesis mandibular se ofrece en tres tamaños (45, 50 y 55 mm) destinados para el lado izquierdo y el derecho (figura 19–4), y en tres estilos (estándar, reducido y angosto) para adecuarse a una variedad diversa de tamaños y formas de mandíbulas. La prótesis está hecha de una aleación de cobalto y cromo, y la superficie inferior está recubierta con plasma–titanio para una integración ósea aumentada a la prótesis mandibular.

Figura 19–3. Prótesis para reemplazo total de articulación temporomandibular.

Componente temporal

La prótesis de fosa está diseñada para reemplazar la superficie articular de la ATM, que comprende la fosa glenoidea y la eminencia articular del hueso temporal (figura 19–5). Está fabricada con titanio y polietileno de ultraalto peso molecular (UHMWPE, por sus siglas en inglés). El UHMWPE es el material que se

Figura 19–4. La prótesis mandibular está disponible en tres tamaños; sirve para implantes tanto en el lado derecho como en el izquierdo.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Figura 19–5. Prótesis de fosa (componente temporal).

ha utilizado eficazmente en cirugía de reemplazo de cadera y rodilla total durante más de 30 años. La prótesis de fosa se ofrece en tres medidas (pequeña, mediana y grande); todas las medidas se pueden intercambiar libremente con otras medidas y tipos de prótesis mandibulares. La cabeza esférica de la prótesis mandibular tiene un diseño similar al radio esférico de la prótesis de fosa, lo que permite una buena adaptación articular.

Tornillos para prótesis de fosa y mandíbula

Los tornillos del sistema están hechos de titanio 6AL/4V y son autorretenidos y autorroscantes para facilitar la inserción. Los tornillos para fosas (2.0 mm) están diseñados especialmente para adaptarse a la prótesis de fosa (figura 19–6); tienen una cabeza plana para asegurar un calce adecuado en la prótesis de fosa y crear un implante extremadamente discreto. Los tornillos para prótesis mandibular (2.7 mm) tienen un radio esférico en la cabeza del tornillo para acoplarse con el encastre en las ranuras de tornillo de la prótesis mandibular, lo cual da como resultado un implante discreto.

Procedimiento para la colocación de la prótesis

Anestesia

La cirugía se realiza bajo anestesia general con intubación nasotraqueal. Cuando el paciente no pueda ser intubado de manera habitual, se puede realizar la intubación asistida con fibroscopio (figura 19–7); se preparan y colocan campos estéri-

Figura 19–6. Los tornillos para prótesis de fosa y mandíbula están fabricados con titanio 6AL/4V.

les al paciente de la manera habitual. Se utilizan 26 y 24 alambres de acero inoxidable calibrados para ubicar las asas de alambre de Ivy, para fijación en el maxilar y la mandíbula. Así, durante el periodo crítico de ubicación del tornillo de la prótesis condílea, el paciente puede ser ubicado en fijación intermaxilar.

Incisiones

Se hace una incisión estándar preauricular (figura 19–8) o endaural con disección a lo largo del cartílago tragal, descendiendo hacia el espacio articular mismo, evi-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

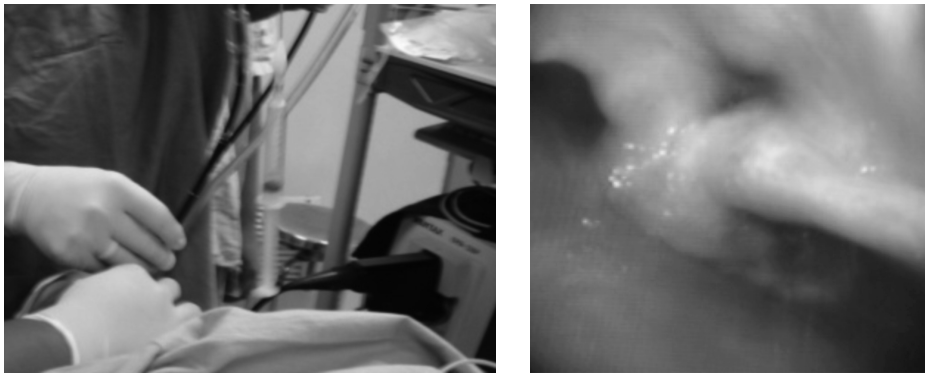


Figura 19–7. Intubación nasotraqueal del paciente.

Figura 19–8. Incisión estándar preauricular.

tando cualquier daño a la parte superior del tronco del nervio facial. Se identifica la raíz del arco cigomático y se separa el periostio para dejar el arco cigomático a la vista. Luego se continúa hacia abajo la disección para dejar a la vista la cápsula articular. Se realiza una incisión mandibular posterior modificada de aproximadamente dos dedos de ancho hacia abajo y hacia atrás del ángulo de la mandíbula. Esto es realmente una incisión retromandibular, que permite una visualización mejor de la rama y, además, un acceso rápido a la rama terminal de la carótida externa cuando se produce alguna hemorragia problemática desde la arteria maxilar interna durante la condilectomía. La disección se hace a través del tejido subcutáneo, hasta que se identifica y retrae hacia arriba el ramo marginal del nervio facial. Se realiza la disección entre el borde anterior del músculo esternocleidomastoideo y la glándula submandibular. La arteria y la vena faciales se pueden ligar en este momento; luego se identifica la aponeurosis entre el músculo masetero y el pterigoideo. Luego de la separación del músculo masetero el cirujano debe tener una visualización completa de la rama lateral hasta el cuello del cóndilo.

Exposición de la articulación

Se dirige la atención nuevamente a la articulación misma, donde se realiza una incisión a lo largo de la raíz posterior del arco cigomático y se levanta un colgajo mucoperióstico de grosor completo, para dejar a la vista la superficie lateral completa de la fosa glenoidea y la cápsula articular misma (figura 19–9). Se aísla el cuello del cóndilo con retractores condíleos y se realiza una condilectomía de dos pasos.

Figura 19–9. Exposición de la articulación.

Osteotomía

Primero se hace un corte con una fresa para la condilectomía tradicional, a nivel de la escotadura sigmoidea. Luego de quitar el cóndilo, el ángulo de la mandíbula se sujeta firmemente con pinzas para sostener el hueso y la rama se empuja hacia arriba a manera de dejar a la vista una porción mayor del muñón del ramo superior en la exposición endaural. Esto permite realizar la segunda osteotomía, la cual está a aproximadamente 5 mm debajo de la escotadura sigmoidea y puede incluir la fosa coronoidea, para retirarla en una sola osteotomía (figura 19–10). Esto es necesario para acomodar el grosor del implante de la fosa glenoidea.

Preparación para colocar una prótesis de fosa

Se puede usar una fresa de diamante especialmente diseñada y grande o una de diamante alternativa para aplanar la eminencia auricular (figura 19–11). Esto elimina mucho de la variabilidad en la fosa glenoidea. El extremo de la fresa tiene una forma radial, la cual corresponde a la superficie radial media del componente de la fosa.

Colocación de la oclusión

Las heridas de cirugía ahora se cubren con gasas empapadas en antibiótico. Se ingresan en la cavidad bucal y se ubica al paciente en la oclusión óptima con alambres intermaxilares. Los tornillos de fijación intermaxilar y los arcos barra de Erich también se pueden usar como una alternativa.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Figura 19–10. Exposición para llevar a cabo una osteotomía.

Medición e inserción de la prótesis de fosa

Se usa la prueba de fosa para evaluar el calce inicial de la prótesis, con el objetivo de tener un calce estable de trípode de la fosa con un espacio muerto mínimo. En este punto el cirujano determina cuál de las tres medidas de la prótesis de fosa permitiría mejor la ubicación de al menos cuatro tornillos cigomáticos de 2.0

Figura 19–11. Preparación para colocar la prótesis de fosa. Se utiliza una fresa de diamante para aplanar la eminencia auricular.

Figura 19–12. Colocación de una prótesis de fosa.

mm. La diferencia entre los tamaños reside estrictamente en el área del borde para opciones de ubicación de los tornillos (figura 19–12). Es muy importante reducir lo suficiente el hueso en la superficie media de la fosa glenoidea, para permitir el apoyo apropiado del borde medio de la prótesis de fosa. Esto asegura que la fosa se ubique en forma paralela a la línea de Frankfurt horizontal y evita una inclinación anteroposterior o mediolateral del implante. Una vez que se logra el calce adecuado se usan dos tornillos de 2.0 mm para la fijación inicial, seguida de un mínimo de dos tornillos adicionales de 2.0 mm.

Adaptación del componente mandibular

La prueba mandibular se usa para determinar las dimensiones ideales de la prótesis; asimismo, le permite al cirujano determinar si se debe usar la fresa de diamante grande o escofina para lograr un calce exacto del componente mandibular contra la rama. La escofina de diamante sirve para dar curvatura al borde de la rama resecada. El implante mandibular no se puede doblar de ninguna manera.

Rango de movimiento

Una vez que se posiciona la cabeza de la prótesis mandibular permanente en la porción media de la fosa glenoidea se ubican dos tornillos de 2.7 mm en forma temporal, para asegurar la prótesis. Al perforar los orificios para la prótesis de la rama es importante tener en cuenta el trayecto del nervio alveolar inferior, a fin de evitar cualquier daño mientras se ubican los tornillos. Una vez hecho esto se

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

procede a retirar la fijación intermaxilar para valorar la abertura interincisal, la cual debería ser, en forma deseable, de 30 a 35 mm; además se debe observar si hay alguna luxación u obstrucción mecánica. Es importante considerar el tono muscular y, de ser necesario, pedirle al anestesiólogo que le administre al paciente un relajante muscular de acción rápida, para asegurar que haya una función mecánica adecuada de la articulación y un rango de movimiento razonable. Si bajo una relajación muscular completa parece haber una deficiencia significativa del rango de movimiento, puede ser importante evaluar si se requiere una coronoindectomía o si sería apropiada una separación de las adherencias del tejido blando. Si el rango de movimiento y la oclusión son satisfactorios, en ese momento se pueden retirar los alambres de fijación maxilar y mandibular.

Ubicación final del tornillo

Se colocan los tornillos restantes (se recomienda un promedio de cuatro a seis tornillos para asegurar el componente mandibular) (figura 19–13). No se puede doblar el implante y se debe ser muy cuidadoso para evitar raspar o dañar la superficie articular del componente mandibular.

Cierre

Se sugiere irrigar de las heridas con solución antibiótica, la colocación de drenajes en las capas profundas de las heridas y el cierre por planos. Se coloca un apósito de presión (figura 19–14).

Figura 19–13. Colocación de tornillos para asegurar el componente mandibular.

Figura 19–14. Cierre de la herida (ver el texto para mayor explicación).

Rehabilitación y seguimiento

El día posterior a la cirugía se recomienda un régimen de ejercicios para la mandíbula, los cuales se deben continuar hasta que se logra la abertura máxima o bien durante al menos seis semanas.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 23 años de edad, con diagnóstico de secuelas por traumatismo facial. Es referida por presentar limitación en la abertura bucal (figura 19–15). Su padecimiento actual se inició hace tres años, tras sufrir un accidente automovilístico, lo que condicionó múltiples fracturas en miembros pélvicos y torácicos tratadas en el servicio de ortopedia, así como fractura orbitocigomática del lado izquierdo, fractura de parasínfisis mandibular derecha y subcondílea del lado izquierdo, de las cuales sólo se trató la fractura de parasínfisis derecha con dos miniplacas del sistema 2.0. Durante la exploración física se encontró asimetría facial importante a razón de la línea media mandibular desviada hacia la derecha, así como aumento de volumen en la región del ángulo mandibular derecho, limitación de la abertura bucal de 1.2 cm y ausencia del incisivo lateral inferior derecho. Para la valoración preoperatoria se solicitó tomografía computarizada (figura 19–16) y un modelo estereolitográfico (figura 19–17) que permitiera una planeación adecuada del procedimiento quirúrgico y, en consecuencia, disminuir el tiempo en el quirófano.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Figura 19–15. Se observa limitación de la abertura bucal al inicio de su atención.

Se inicia con la liberación de la anquilosis de la articulación temporomandibular y posteriormente se aborda la región parasinfisiaria para corregir la forma del arco anterior y llevarla a una oclusión aceptable, permitiendo con ello la fijación intermaxilar.

Se procede al reemplazo total de la ATM, siguiendo las sugerencias de los fabricantes, y se procede a la colocación de drenajes y el cierre de heridas. Durante

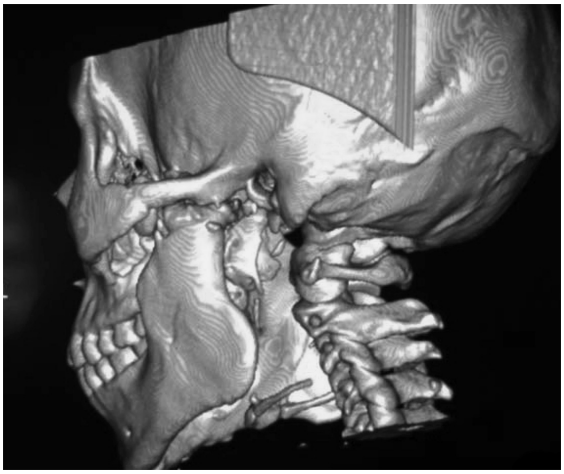


Figura 19–16. Parte anatómica que requiere una tomografía computarizada, para la valoración preoperatoria.

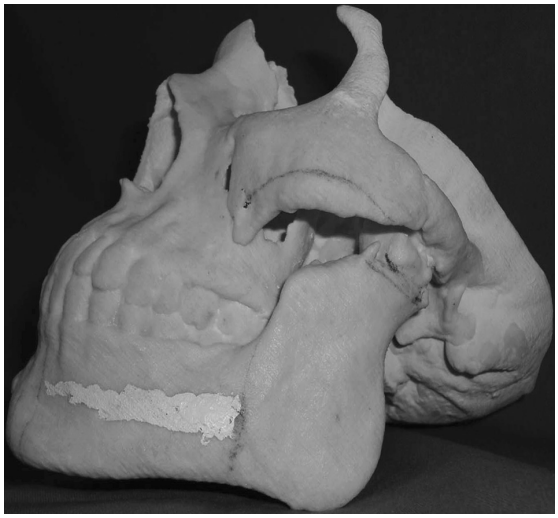


Figura 19–17. Modelo estereolitrográfico.

el posoperatorio inmediato se obtiene una abertura de 20 mm y posterior al uso del estimulador de abertura bucal (figura 19–18) se obtiene una abertura de 34 mm (figura 19–19). En el seguimiento posoperatorio se considera el retiro de drenajes y suturas; se hace una tomografía posoperatoria y se evalúa la progresión de la abertura bucal.

Figura 19–18. Aparato utilizado como estimulador de la abertura bucal.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Figura 19–19. Misma paciente de la figura 19–15 después del procedimiento de reemplazo de la articulación temporomandibular.

CONCLUSIONES

Una vez consideradas todas las posibilidades de reconstrucción temporomandibular, y que se haya elegido la aplicación de implantes aloplásticos, es necesario cumplir con todos los requisitos que hasta la fecha se han propuesto para su colocación. En el Servicio de cirugía maxilofacial del Hospital de Especialidades, del Centro Médico Nacional "Siglo XXI", se ha tenido la oportunidad, desde hace cuatro años, de colocar estas prótesis con resultados aceptables.

Sin embargo, como es sugerido por los expertos, un seguimiento a largo plazo permitirá determinar el porcentaje de éxito o fracaso de este procedimiento.

REFERENCIAS

1. **Quinn DP:** Alloplastic reconstruction of temporomandibular joint. En: Fonseca R: *Oral and maxillofacial surgery.* Filadelfia, W. B. Saunders, 2000:317–331.
2. **Heffez BL:** Surgery for internal derangements of the temporomandibular joint. En: *Peterson's: principles of oral and maxillofacial surgery.* 2ª ed. Canadá, B. C. Decker, 2004:989–1013.
3. **Gómez de Ferrariz ME:** Histología y embriología bucodental. 2ª ed. Argentina, Panamericana, 2001:198.
4. **Debrul EL:** The craniomandibular articulation. En: Dubrul EL (ed.): *Sicher's oral anatomy.* 7ª ed. St. Louis, Mosby, 1980:70–79.
5. **Sonnenburg I, Sonnenburg M:** Total condylar prosthesis for alloplastic Jaw articulation replacement. *J Oral Maxillofac Surg* 1985:13:131.

6. **Kiehn CL, Desprez JD, Converse CF:** Total prosthetic replacement of the temporomandibular joint. *Ann Plast Surg* 1979;2:5–15.
7. **Carnochan JM:** Mobilizing a patient's ankilosed jaw by placing a block of wood between the raw bony surfaces after resection. *Arch Med* l860;284–286.
8. **Risdom F:** Ankylosis of the temporomandibular joint. *J Am Dent Assoc* 1933;21:1933–1937.
9. **Eggers GWN:** Arthroplasty of the temporomandibular joint in children with interpositional tantalum foil . *J Bone Joint Surg* 1946;28:603–606.
10. **Robinson M:** Temporomandibular ankylosis corrected by creating a false stainless steel fossa. *J South Calif Dent Assoc* 1960;28:186.
11. **Christensen RW:** The correction of mandibular ankylosis by arthroplasty and the insertion of a cast vitallium glenoid fossa. *J South Calif Dent Assoc* 1963;31:117.
12. **Morgan DH:** Dysfunction, pain, tinnitus, vertigo corrected by mandibular joint surgery. *J South Calif Dent Assoc* 1971;39–50.
13. **Van Loon J, De Bont LGM, Boering G *et al.:*** Valuation of temporomandibular joint prostheses. *J Oral Maxillofac Surg* l995;53:984–996.
14. **Driemel O, Braun S, Müller–Richter UDA, Behr M, Reichert TE *et al.:*** Historical development of alloplastic temporomandibular joint replacement after 1945 and state of the art. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2009;38:909–920.
15. **Al Kayat A, Bramley P:** Modified pre–auricular approach to the temporomandibular joint and malar arck. *Br J Oral Surg* 1980;17:91.
16. **Dingman RO, Grabb WC:** Surgical anatomy of mandibular ramus of the facial nerve based on the dissection of 100 facial halves. *Plast Reconstr Surg* 1962;29:266.
17. **Ellis E, Zide MF:** *Surgical approachs to the facial skeleton*. Baltimore, Williams & Wilkins,1994.
18. **Mercuri LG:** Alloplastic temporomandibular joint reconstruction. *Oral Surg Oral Med Oral Path* l998;85:631–636.
19. **McBride KL:** Total temporomandibular joint reconstruction. En: Worthington P, Evans JR (eds.): *Controversies in oral and maxillofacial surgery.* Filadelfia, W. B. Saunders, 1994: 381–396.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

20

Patología quirúrgica de laringe y tráquea posintubación

Juan Francisco Peña García

INTRODUCCIÓN

En un bajo relieve de la fachada de la catedral de Orvieto, en Italia, se expone el nacimiento de Eva llevado a cabo mediante la resección costal de Adán, por el primer cirujano hasta ahora conocido. Así inició una de sus exposiciones H. Grillo, uno de los pioneros en experimentación y cirugía traqueal.

Aunque seguramente aquella fue la primera toracotomía, en la actualidad se sabe que ésta no se puede hacer si el paciente no ha sido intubado por vía endotraqueal, por lo que hasta muchos años después, con el uso de la cámara de presión negativa de Sauerbruch y otras de presión positiva (como las de Brauer y Robinson) nació la cirugía torácica propiamente dicha[1,2] y con ella la necesaria agresión a la tráquea para hacer posible la ventilación controlada del paciente.

En los impresionantes dibujos anatómicos de Leonardo da Vinci, quien trabajó entre 1452 y 1519, se puede reconocer la posición anatómica correcta de la tráquea y de las estructuras laríngeas. Estos dibujos se encuentran en la librería real del castillo de Windsor en Gran Bretaña. El famoso anatomista del Renacimiento, Andrés Vesalio (1514 a 1564), publicó su gran obra *De humani corporis fabrica* cuando solamente contaba con 28 años de edad; en dicha obra, las estructuras laringotraqueales son bien reconocidas.

Aunque la traqueotomía es uno de los procedimientos más antiguos, la tráquea fue casi por completo ignorada. En el siglo XVI, Ambrose Pare suturó dos tráqueas cervicales seccionadas, pero desafortunadamente ambos individuos fallecieron. Desde que Trendelenburg describió en 1817 la primera cánula para tra-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

queostomía acondicionada con un globo inflable para producir un sello entre la cánula y la pared traqueal, este principio se ha seguido utilizando hasta la actualidad. Para tratar de evitar la lesión originada por el globo en la pared traqueal, en 1893 Eisenmenger introdujo el primer globo de "alto volumen" con otro globo piloto, para valorar la presión intratraqueal. Wilms (1904) describió un globo de alto volumen con pequeños agujeros a través de los cuales la presión de la vía aérea automáticamente inflaría un globo, pero esto fue inservible, pues el moco pronto obstruía los pequeños agujeros. Este principio fue reintroducido por Mushin en 1943.

El primer análisis práctico de las diferencias entre los globos de alto y bajo volumen fue informado por Grima y Knight (1943): "ya que la tráquea varía de tamaño, esto conlleva a que una cantidad desconocida de presión se requiera para ocluirla sin poder medir la presión aplicada sobre la mucosa. Esto es de mucha importancia, ya que una cantidad indebida de presión causa traumatismo e isquemia, produciendo destrucción de la mucosa". Las recomendaciones de estos autores no fueron tomadas en cuenta y la mayor parte de los globos usados en el mundo eran del tipo de bajo volumen.

El verdadero advenimiento del uso de sondas con globo tuvo lugar durante la epidemia de poliomielitis en Europa, en el decenio de 1950, y en EUA en el siguiente, ya que se utilizaron este tipo de sondas para la ventilación artificial en pacientes con insuficiencia respiratoria.[2,10]

Por la misma época el cuidado intensivo de los pacientes inició un rápido desarrollo y la ventilación mecánica prolongada de pacientes graves se fue haciendo más común. Anteriormente no se podía salvar la vida de dichos pacientes, por lo que las complicaciones de las intubaciones artificiales no eran conocidas. Ahora, el incremento cada vez mayor de pacientes que sobreviven y el amplio uso de globos de bajo volumen y alta presión dan lugar a un considerable aumento de informes respecto a la ulceración de la pared traqueal y traqueomalacia con la consecuente estenosis y en ocasiones fístula traqueoesofágica; esto empezó a ser un gran problema en el inicio del decenio de 1960. Las estenosis traqueales clínicamente significativas fueron reportadas hasta en 20% por Grillo en 1970. El análisis de las causas de tales lesiones traqueales se inició en diversos centros. Algunos de los más importantes investigadores del mundo fueron los escandinavos Louholt (1967) y Lindholm (1969); Cooper y Grillo (1969), de Boston; y Bryce (1968), en Toronto.[2,24,26]

La conclusión general de estos investigadores fue que el pequeño diámetro de esos globos de poco volumen tenía que ser insuflado con una presión de hasta 200 mmHg para cerrar la pared traqueal. Estas experiencias llevaron a la recomendación de que el pequeño globo fuese sustituido por uno de mayor diámetro que permaneciera en contacto con las paredes traqueales, un globo de alto volumen residual y baja presión.[10]

En la actualidad está claro que las lesiones traqueales disminuyeron de manera importante con el uso de estos globos; sin embargo, se necesita el control de la presión (menos de 20 mmHg) para no producir isquemia de la pared traqueal, ya que la presión de sus capilares es de 25 mmHg, y dicho control de presión se realiza en pocos hospitales. Idealmente todas las unidades de cuidados intensivos o departamentos que atienden pacientes intubados durante largos periodos (p. ej., inhaloterapia, neurocirugía, etc.) deberían contar con un manómetro manual que mida la presión de los globos y mantenerlos en menos de 20 mmHg.[3,10]

Además de la agresión del globo ya comentada, se debe agregar el material sintético con que se fabrican los tubos endotraqueales; durante mucho tiempo fueron de látex color naranja, sumamente agresivo desde el punto de vista histoquímico. Hoy en día la mayoría están hechos de Silastic®, el cual brinda una mínima reacción inflamatoria. Otro problema sin resolver es la forma y rigidez de los tubos, los cuales han mejorado porque se fabrican con alma de acero, son mucho más flexibles, no se colapsan y se adaptan a la forma de la tráquea; sin embargo, se debe recordar que ésta es elíptica y todos los tubos son circulares.

Además de todo lo anterior, en un paciente intubado por vía orotraqueal (orotraqueal) durante largo tiempo las regiones que más se dañan, tanto por ser el sitio de la vía respiratoria superior más estrecha como el lugar donde la fricción ocurre con cada inhalación–exhalación o por tos, son la subglotis y el espacio interaritenoideo de la laringe. De aquí que las estenosis subglóticas y las sinequias posteriores sean muy frecuentes en este tipo de pacientes, además de su difícil solución quirúrgica. Esto se suma a las estenosis traqueales distales producidas por el globo o la punta de la cánula, cuya solución ideal es la resección de la zona destruida con anastomosis terminoterminal; por ello puede haber estenosis laríngeas o traqueales, o una combinación de las dos. Ambos problemas se abordan en este capítulo, dedicado a las estenosis laringotraqueales y su tratamiento quirúrgico.[4,10,25,36]

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

CLASIFICACIÓN DE LAS ESTENOSIS LARINGOTRAQUEALES

1. Estenosis congénita:
- Primaria.
  - Atresia.
  - Hipoplasia.
  - Agenesia.
- Secundaria:
  - Anomalías de arcos vasculares.

- Anomalías esofágicas.
- Tiroides ectópica.

2. Estenosis inflamatoria:
- Infecciosa: escleroma respiratorio, difteria, sífilis, histoplasmosis y tuberculosis.
- Idiopática: granulomatosis de Wegener, policondritis, amiloidosis, traqueopatía osteoplástica, histocitosis "X" y otras.

3. Física:
- Lesiones térmicas.
- Adiofibrosis.

4. Traumática:
- Exógena: contusión de tórax, contusión de cuello, lesión penetrante de cuello.
- Endógena: por arriba del estoma, en el estoma, por el globo, por la punta.

5. Tumoral:
- Benigna.
- Maligna: cáncer adenoideoquístico.

Otra clasificación de las estenosis traqueales incluye:

a. Longitud: 1, 2 y 3 anillos, hasta 4 cm, mayor de 6 cm, 10, 30 o más de 50%.
b. Grado: de acuerdo con el porcentaje de superficie estenosada en un corte transversal.
c. Nivel: supraglótica, glótica, subglótica, laringotraqueal, traqueal, cervical, torácica.
d. Profundidad: mucosa, cicatrizal, extramural.
e. Complejidad: única o de múltiples niveles, con o sin traqueomalacia; inflamación activa o inactiva; circunferencial en contraposición con triangular.
f. Trastornos asociados: parálisis laríngea unilateral o bilateral; incompetencia laríngea mecánica y neurológica; fístula laringofaríngea y traqueoesofágica; inmovilidad ciliar; insuficiencia pulmonar; inmunosupresión; y enfermedad inflamatoria activa aguda, crónica e incurable.

ANATOMÍA QUIRÚRGICA DE LA TRÁQUEA

Anatómicamente la tráquea presenta una serie de características particulares para su manejo quirúrgico. El hecho de ser el único conducto a través del cual hay ventilación le otorga importancia vital, por lo que la falta de su adecuada reconstrucción tendría consecuencias devastadoras. Asimismo, tiene una rigidez estructural única, una extensión relativamente corta con mínima elasticidad longitudinal,

una situación mixta que permite el acceso por el cuello la mayoría de las veces cuando éste se puede extender, una relación estrecha con los grandes vasos y una irrigación segmentaria, compartida y relativamente escasa.

El tamaño en el adulto tiene un promedio de 14 cm, con inicio por debajo del cricoides hasta la carina. Está formada por 18 a 22 anillos cartilaginosos incompletos (dos por centímetro, aproximadamente), los cuales en ocasiones son bífidos.[3,9,12] Aunque el diámetro interno varía mucho en relación con los individuos, tiene alrededor de 2 cm en sentido transversal y 1.5 cm en el anteroposterior, de tal manera que su forma es elíptica. La tráquea se dirige de arriba hacia abajo y de adelante hacia atrás, de modo que vista lateralmente es casi subcutánea por debajo del cricoides hasta descansar contra el esófago y la columna dorsal en su porción distal; con la cabeza flexionada es totalmente intratorácica, pero con hiperextensión tienen una gran porción en el cuello. Éste es un punto importante que se debe tener en cuenta en los ancianos con xifosis o cuando es imposible extender el cuello por cirugía previa o alguna alteración en esta región; en pacientes con flexibilidad y cuello largo el acceso quirúrgico a la tráquea se puede realizar por vía cervical sin necesidad de abrir el tórax en la mayor parte de los casos, incluso en lesiones distales cercanas a la carina.[5,12,16]

El istmo del tiroides anteriormente descansa en el segundo anillo y los lóbulos laterales se adosan de manera estrecha a la tráquea, con la que comparten la irrigación sanguínea de la tiroidea inferior. En el surco traqueoesofágico corre el nervio laríngeo recurrente y se origina el derecho por debajo de la subclavia y el izquierdo del arco de la aorta, por lo que éste es más largo y asciende para entrar en la laringe entre los cartílagos tiroides y cricoides, por delante del cuerno inferior del cartílago tiroides. Estos nervios son de fundamental importancia, pues una lesión bilateral producirá parálisis de las cuerdas vocales con la consecuente insuficiencia respiratoria; si esto no se tiene en cuenta se confundirá con un problema inherente a la tráquea. El plano posterior se encuentra moderadamente adherido al esófago, con el que también comparte su irrigación sanguínea; el plano anterior es fácilmente disecable de tejido fibroadiposo laxo, ganglios linfáticos y algunos pequeños vasos. El tronco venoso braquiocefálico se encuentra anterior y separado de la tráquea, mientras que el tronco arterial braquiocefálico la cruza sobre la cara anterior, a la mitad oblicuamente desde su origen en el arco de la aorta hasta la derecha del cuello. En los niños, y ocasionalmente en algunos adultos, dicho tronco es mucho más alto y cruza la tráquea en la base del cuello. Esta relación es muy importante no sólo para su disección, sino porque cualquier cuerpo extraño que tenga contacto con ella (llámese sutura, cánula o férula) es capaz de erosionarla y romperla. Al nivel de la carina el bronquio izquierdo se encuentra envuelto por el arco de la aorta y el derecho por la vena ácigos; de esto se desprende que el bronquio izquierdo sea casi inamovible en comparación con el derecho; este conocimiento es fundamental para resolver problemas de la longitud tra-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

queal o lesiones de la carina.[3,16,28] La arteria pulmonar descansa justo enfrente de la carina. Por fuera de la tráquea se encuentran cadenas ganglionares que desempeñan un importante papel en la patología tumoral o infecciosa.

Con respecto a la laringe, en las estenosis subglóticas hay varios aspectos anatómicos importantes para el cirujano, por ejemplo, que el cartílago cricoides es un anillo completo en cuya pared posterior y tercio superior se articulan los aritenoides, es decir, el soporte de ambas cuerdas vocales; por tanto, esta zona es intocable y hay que evitar su lesión. Además, se debe tener en cuenta la estrecha relación de los nervios recurrentes en ambos lados del cricoides. Por ende, la disección lateral se debe hacer en forma subpericóndrica para no seccionarlos, de manera que sólo podrá extirparse el anillo anterior del cricoides y sustituirlo por un anillo traqueal sano; si hubiese engrosamiento cicatrizal en la placa posterior se podrá extraer ésta parcialmente por vía submucosa para aumentar su luz, sin extirparla en su totalidad. Todo ello hace que la reconstrucción de las estenosis subglóticas sea particularmente difícil, por lo que se requiere experiencia y estar familiarizado con esta región para evitar iatrogenias previsibles.[3,28,30]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Clínicamente las estenosis laringotraqueales suelen manifestarse como imposibilidad para decanular a un paciente que requirió traqueostomía o bien por insuficiencia respiratoria progresiva en quienes no la requirieron y se presentan con estridor respiratorio, datos que fácilmente se confunden con asma y se tratan como tal. Por ende, se debe sospechar una estenosis secundaria en un paciente que ha estado intubado durante largo tiempo. Este tiempo es variable, pero en términos generales puede ser mayor de dos semanas, aunque se han observado lesiones después de cuatro días de intubación. Aún no hay un consenso general acerca de cuál es el tiempo que debe permanecer un paciente intubado antes de lesionar la vía aérea; se cree que no debe exceder los siete días y que después de este lapso es mejor realizar una traqueostomía, pues las lesiones secundarias a ésta son de más fácil solución que las producidas por intubaciones orotraqueales prolongadas. Si el paciente se presenta con insuficiencia respiratoria grave y retención de CO_2, una maniobra alternativa urgente consiste en dilatar la estenosis mediante broncoscopios rígidos; una vez mejorado el estado del paciente se podrá programar la resección adecuada.

ESTUDIOS DE LABORATORIO Y GABINETE

Los estudios de laboratorio y gabinete indispensables para evaluar estos casos son una tomografía lineal (idealmente con filtro de cobre) sin la cánula (en caso

de tenerla), para establecer la longitud de la lesión. La tomografía axial computarizada (TAC) también es de mucha utilidad, pero hay que tener en cuenta que es posible que los cortes no se encuentren en el sitio de la estenosis, lo cual producirá imágenes falsas del problema. La endoscopia preoperatoria proporciona detalles tan importantes como el sitio y el grado de la estenosis, así como la movilidad de ambas cuerdas vocales u otras lesiones no esperadas (p. ej., parálisis, sinequias o fístulas). Cuando la estenosis es de 100% o no se puede pasar el fibroscopio a través de ella resulta útil la fibroscopia retrógrada a través de la traqueostomía, para analizar la porción distal a la estenosis.[6,7] La tomografía helicoidal con reconstrucciones en tercera dimensión y la endoscópica virtual aclaran de manera impresionante la visualización del problema.

Desafortunadamente, cuando el paciente tiene una traqueostomía la solución es más difícil, pues además de la zona destruida de la tráquea se debe agregar el sitio del estoma, que por lo general también hay que resecar, lo cual hace mucho mayor la longitud a extirpar, por lo que incrementa la tensión en el sitio de la sutura. Hay varias maniobras que se pueden hacer para disminuir esta tensión, las cuales se describen más adelante. Muchos pacientes acuden después de haber recibido dosis altas de esteroides durante largo tiempo para tratar de resolver el problema. No es lo ideal operar de inmediato estos casos, porque hay dificultades en la cicatrización y susceptibilidad a infecciones en estas circunstancias. En consecuencia, se prefiere suspender los esteroides gradualmente y esperar un tiempo prudente antes de operar a estos pacientes.

Si la longitud de la lesión traqueal es menor de 50%, lo ideal es resecarla con anastomosis terminoterminal; cuando el daño es mayor se piensa que la mejor solución es un tubo "T" de Silastic®, diseñado por Montgomery. Se requiere experiencia para la aplicación de las férulas intratraqueales tipo Dumon o Freitag; sin embargo, aunque éstas momentáneamente resuelven el problema, quedan sin control y en ocasiones migran o se infectan. La "T" de Montgomery se puede extraer y cambiar cuando sea necesario. La condición para que no se obstruya es que debe permanecer ocluida siempre, de tal manera que la misma ventilación y la tos del paciente evitan su obliteración.[8] Su uso sin el tapón exterior puede llevar a la formación de obstrucción mucosa con consecuencias funestas.

TÉCNICA QUIRÚRGICA

Estenosis traqueales

La técnica quirúrgica para las estenosis traqueales se lleva a cabo con anestesia general e intubación orotraqueal cuando es posible; para ello el anestesiólogo

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

debe contar con cánulas de diversos diámetros, desde pediátricas hasta normales. En ocasiones es imposible pasar a través de la zona estenosada, por lo que se ventila inmediatamente por arriba de ésta con el paciente relajado. En personas con traqueostomía se hace a través de la misma. La cabeza se coloca en hiperextensión, con la finalidad de que la tráquea salga en su mayor longitud hacia el cuello. Se realiza una incisión amplia en collar a nivel de la horquilla esternal o bien abarcando el estoma traqueal. Se disecan los colgajos de piel, el tejido celular y el músculo cutáneo del cuello —el superior hasta por arriba del hueso hioides y el inferior hasta la porción superior del esternón. A continuación se disecan ambos esternocleidomastoideos y se incide la línea media separando los músculos pretiroideos: esternohioideo y esternotiroideo. Se localiza el istmo de la tiroides, el cual se secciona, y se separan ambos lóbulos tiroideos con la disección estrechamente adherida a la tráquea, para no lesionar los nervios recurrentes (que no es necesario en muchos casos identificar). Se localiza la tráquea y se diseca digitalmente sobre su cara anterior en toda su longitud hasta la carina; con esta maniobra se logra cierta liberación y se puede hacer tracción en sentido proximal. La disección digital no se debe hacer en la cara lateral ni en la posterior, ya que, los vasos que nutren corren por estas zonas y existe el riesgo de dejarlas sin irrigación. Después se colocan riendas de seda 00 en sentido distal para controlar y poder tirar de la tráquea. Se localiza la zona lesionada, la cual en ocasiones es fácil de localizar por la deformidad externa de los anillos, pero en otras no se descubre fácilmente (interna en forma de reloj de arena); por esta razón, una maniobra útil para localizar el sitio destruido consiste en introducir un fibroscopio por la boca hasta donde se visualice a trasluz la estenosis. Posteriormente, se incide la tráquea distal a la lesión, se le pide al anestesiólogo que retire parcialmente la cánula orotraqueal y se introduce una nueva y estéril en la tráquea para que el paciente reciba ventilación. En seguida se corta por arriba de la estenosis hasta encontrar tráquea sana, la cual se puede hallar hasta su inicio en el cricoides. Se debe valorar a conciencia la longitud a extirpar, ya que una vez hecho esto no es posible enmendar la vía aérea más que realizando una anastomosis terminoterminal o colocando una sonda en "T". En los pacientes jóvenes es posible extirpar 50% de la tráquea y llevar a cabo una anastomosis T–T. Si es muy grande la porción a extirpar se hacen maniobras para "relajar" ambos extremos y poder llevarla a cabo sin gran tensión. Estas maniobras implican corte de los músculos suprahioideos o infrahioideos hasta ambas astas menores del cuerpo del hueso hioides, con cuidado de no lesionar las ramas externas del nervio laríngeo superior. Con este recurso se libera la laringe, la cual baja de 2 a 3 cm. Otra implica la disección de la tráquea hasta la carina y ambos bronquios, y una más consiste en la hiperflexión del cuello, que proporciona otros 3 cm. Una maniobra mucho más agresiva es la reconexión del bronquio izquierdo sobre la cara lateral del bronquio derecho mediante una esternotomía o toracotomía derecha. Esta última rara vez es necesaria. Se

"prueba" el adecuado acercamiento de ambos extremos mediante tracción de la tráquea distal y la proximal para comprobar la factibilidad de la maniobra. Una vez extirpada la zona destruida, y habiendo dejado ambos extremos sanos, se colocan puntos de poliglactina 910 del número 3–0 separados, cuidando que los nudos queden por fuera de la luz. Se colocan puntos totales en la pared traqueal, empezando por la porción membranosa y terminando en la cara anterior de los anillos cartilaginosos, los cuales serán los primeros en anudarse para soportar mejor la tensión inicial. Por lo general son suficientes de 10 a 14 puntos, los cuales se anudan hasta haberlos puesto a todo lo largo de la circunferencia. Se anudan después de haber colocado en moderada flexión la cabeza del paciente y haber traccionado la porción distal con ambas riendas. Es muy importante succionar los dos bronquios con una sonda suficientemente gruesa antes de la unión y retirar la sonda traqueal para sustituirla por la orotraqueal utilizada al inicio de la cirugía, con el fin de ventilar nuevamente al paciente. Como se puede observar, es necesaria una estrecha colaboración simultánea con el anestesiólogo. La finalidad de la operación es que el paciente salga de la cirugía desintubado. Se prueban las suturas de la anastomosis (que no haya escape de aire) llenando de agua la zona y pidiéndole al anestesiólogo una maniobra de Valsalva con el globo desinflado, de tal manera que se descubra cualquier fuga si "burbujea" el sito y sea posible su reparación. La operación termina cubriendo la anastomosis con el istmo de la tiroides, que se reaproxima, y se cierran los músculos pretiroideos y la piel, dejando una pequeña canalización en el espacio pretraqueal. Es muy importante que si la sutura queda en contacto con el tronco arterial braquiocefálico se coloque un "colchón" de músculo entre ambos a manera de "emparedado", para evitar la erosión y rotura de la arteria. Finalmente se coloca un punto de seda grueso desde la barbilla hasta el tórax del paciente, para asegurar la flexión de la cabeza e impedir la extensión accidental, así como la consecuente dehiscencia de la anastomosis.[6,9,11,14,30] La desintubación se hace en el quirófano, al término de la intervención, con mucha atención en la calidad de la ventilación.

En el periodo posoperatorio es fundamental la ventilación pulmonar adecuada, mediante fisioterapia y vapor continuo, así como la estimulación para toser las abundantes secreciones mucosanguinolentas que se producen. Una radiografía de tórax corrobora que no haya neumotórax o neumomediastino. En ocasiones, sobre todo en niños o cuando se ha manipulado mucho la laringe por las intubaciones, es recomendable realizar vaporizaciones con epinefrina racémica. Lo ideal es contar con mezclas de gases que hacen más fácil la difusión del oxígeno, tales como heliox, el cual en ocasiones es ideal. Hasta ahora no ha habido necesidad de derivación cardiopulmonar para la oxigenación del paciente, incluso en algunas resecciones de la carina se puede ventilar con una "Y" o con dos máquinas para anestesia. Tampoco se considera necesaria la ventilación a chorro *(jet)* en estos casos.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

El paciente permanece cinco días con el punto mentopectoral; se podrá dar de alta al sexto día, con control endoscópico en el consultorio a los 10 y 20 días, donde es posible valorar la aparición de granulomas o recidiva de la estenosis, muchos de los cuales se resuelven con resecciones endoscópicas con láser o dilataciones no agresivas.

Estenosis subglóticas

Las estenosis subglóticas son mucho más complejas en cuanto a su solución quirúrgica, la cual consiste esencialmente en identificar la laringe, la faringe, la tráquea y el esófago, así como los nervios laríngeos recurrentes, siempre que el tejido adyacente lo permita (en algunos casos se encuentra muy alterada la estructura por infamación crónica o traumatismo; de ser así, no se buscan intencionalmente los nervios).

Se abre la tráquea inmediatamente por debajo de la estenosis hasta encontrar anillos sanos y se incide la membrana cricotiroidea para explorar la luz subglótica (un punto fundamental para no lesionar los nervios recurrentes es la disección subpericóndrica con un bisturí fino o con un disector de Cottle) en ambas caras laterales del cricoides. Con esta maniobra se protege la entrada de los nervios a la laringe, que penetran en el cuerno inferior del cartílago tiroides y la cara posterolateral e inferior de la placa cricoidea posterior.[14,29,30,32,34]

A veces la estenosis abarca gran parte de la placa posterior cricoidea. Es posible extirpar la mitad inferior de ésta, respetando estrictamente el tercio superior, en el que se insertan los aritenoides. Esto se logra al levantar la mucosa y extirpar en sacabocados o con una fresa esta porción del cartílago.

En ocasiones hay una sinequia posterior que fija ambos aritenoides, la cual será necesario romper para liberarlos, lo cual se consigue mediante una laringofisura. Una vez extirpada esta cicatriz es necesario cubrir la zona cruenta interaritenoidea y la placa posterior cricoidea con mucosa sana, lo cual se puede resolver de dos maneras:

1. Con una "lengüeta" de la porción membranosa traqueal que adose y se pegue al cartílago, fijándola con tres o cuatro puntos de poliglactina 5–0.
2. Haciendo un colgajo posterior de mucosa faríngea interaritenoidea.

Es conveniente contar con pegamento orgánico para adosar perfectamente este colgajo; en estos casos siempre se deja una férula intralaríngea, que puede ser una "T" de Montgomery o un tubo de Silastic® (conformado anatómicamente para esto). Es de suma importancia que el diámetro y el tamaño de estas férulas sean los adecuados, pues si son muy grandes el problema se perpetúa, simulando nue-

vamente la sonda endotraqueal que la originó, y si son muy largas evitan los mecanismos de protección de la vía aérea, lo cual provoca el paso de saliva y alimento (insuficiencia glótica) hacia los pulmones, dando como resultado una morbilidad evitable.

La anastomosis de la tráquea (con anillo sano que sustituye el arco anterior del cricoides) con el cartílago tiroides se realiza con puntos similares a los de la anastomosis traqueal T–T con poliglactina 3–0, con un especial cuidado de no enganchar con algunos puntos los nervios recurrentes en las uniones laterales. En la mayor parte de los casos esta anastomosis terminoterminal se puede efectuar sin tensión; no obstante, hay casos en que la zona destruida es muy amplia y se hace indispensable alguna maniobra liberadora, bien sea de la laringe (cortando los músculos suprahiodeos) o bien de la tráquea (disecándola distalmente, excepto en las paredes lateral y posterior, por donde corren los vasos nutricios), para que la anastomosis quede sin tensión, ya que en caso de que exista habrá recidiva de la estenosis.

En ocasiones el estoma traqueal (en aquellos con traqueostomía preoperatoria) forma parte de la tráquea destruida, por lo que habrá necesidad de extraerla junto con la porción del cricoides y agregar una longitud considerable de tejido extirpado.

Uno de los problemas con que a veces se enfrenta el cirujano es la disparidad en cuanto al diámetro del anillo traqueal sano y el tamaño de la subglotis. Por lo general el de mayor luz es traqueal, por lo que es necesario adaptarlo al tamaño adecuado; esto se logra plicando la porción membranosa (siempre y cuando no se vaya a usar como cubierta mucosa, como se mencionó) o bien ampliando la luz del cartílago tiroides mediante una incisión en la línea media sin cortar la comisura anterior (tirotomía). Este defecto triangular por lo regular no es tan grande como para requerir una cubierta de cartílago traqueal, cubriéndose solamente con los músculos pretiroideos durante el cierre y la reconstrucción.

La operación termina con una pequeña traqueostomía. Es conveniente establecer que cuando se haya manejado una estenosis glótica o subglótica se realice una traqueostomía en forma sistemática como vía aérea de seguridad. En algunos otros centros del mundo que cuentan con cuidados intensivos posoperatorios de las vías aéreas se dejan intubados los pacientes tres o cuatro días, para desintubarlo posteriormente en la unidad de cuidados intensivos y efectuar una valoración endoscópica a los 10 días; los posibles granulomas se extirpan con láser o se dilatan de manera ligera.[30,31]

Los autores de este capítulo aún no llevan a cabo este procedimiento, que es factible teóricamente, sobre todo si se realiza la anastomosis sin tensión y sin gran manipulación de la laringe que pueda producir edema importante. Para disminuir la tensión de la sutura se deja el cuello en flexión con un punto del mentón al tórax.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Durante las primeras 48 h es fundamental el control de las secreciones, lo cual implica aspiración y nebulización continuas con una muy estrecha vigilancia. Se utilizan antibióticos profilácticos en los periodos transoperatorio y posoperatorio durante 48 h.

Se debe evitar el uso de esteroides cuando sea posible. Los tratamientos con esteroides, con la finalidad de resolver la estenosis, deben ser suspendidos y dejar transcurrir un tiempo prudente antes de hacer la intervención programada.

El proceso de decanulación de la traqueostomía comúnmente se inicia a los 10 a 14 días posoperatorios, con oclusión progresiva de la misma, retirándola cuando el paciente pueda llevar una vida normal con la cánula totalmente ocluida, lo cual por lo general ocurre entre tres y seis meses después. Los pacientes que no toleran la decanulación se someten a endoscopia, en la cual muchas veces se extirpan granulomas o se dilatan, lo cual es suficiente para una futura decanulación.

También hay casos en los que una pequeña cicatriz sea candidata a extirparse con láser para después decanularse.

Habrá situaciones en que haya recidiva de la estenosis, al punto de requerir una nueva intervención abierta (por lo general en estos casos es necesario hacer una laringofisura con colgajos nuevamente y ferulización durante mayor tiempo).

La valoración de la voz es subjetiva; en general siempre mejora, ya que en la mayor parte de los casos es muy débil o incluso ausente, pero después de la cirugía los pacientes son capaces de comunicarse aceptablemente. La ingestión de alimentos sin insuficiencia glótica también es fundamental en la valoración posoperatoria.[14,40]

COMPLICACIONES

Después de una plastia laringotraqueal pueden aparecer diversas complicaciones, tales como insuficiencia respiratoria en el momento de la desintubación, lo cual hace sospechar lesión bilateral de los nervios recurrentes, o espasmo y edema de la glotis, por lo que se deberá intubar de nuevo al paciente y valorar la ejecución de una traqueostomía. Las riendas de seda que se colocaron para traccionar la tráquea no se cortan; en caso necesario se pueden utilizar para tener la tráquea asequible rápidamente en caso necesario (traqueostomía de urgencia). En ocasiones se podrá intentar la intubación del paciente con la cabeza flexionada (para no lesionar la anastomosis) con ayuda de un fibroscopio flexible; el edema de la glotis cederá con esteroides y nebulizaciones adecuadas. La lesión nerviosa requiere una cordopexia posterior, sea por laringofisura o endoscópica con láser.[20,33–35]

Es posible encontrar pocas horas después enfisema subcutáneo, sobre todo si se presentan accesos bruscos de tos en el posoperatorio, aunque esto es raro.

Un neumotórax después de intervenciones en la tráquea distal siempre se puede presentar por lesión inadvertida de la pleura.

Por lo general la hemorragia es mínima, pero puede ser masiva en casos de rotura del tronco arterial braquiocefálico, lo cual puede ocurrir algunos días después.[4–8]

Es posible que haya cierta dificultad para la deglución e incluso broncoaspiración después del corte de los músculos suprahioideos para liberar la laringe. Por último, la calidad de la voz puede resultar afectada por lesión de uno de los recurrentes con parálisis unilateral, por luxación aritenoidea o por edema o granulomas a nivel de la laringe.

CONCLUSIONES

Las estenosis laringotraqueales son cada vez más frecuentes debido a la intubación prolongada de los pacientes.

El tiempo ideal para hacer una traqueostomía en un paciente intubado es de 7 a 10 días.

Los síntomas de insuficiencia respiratoria se presentan por lo general varios días o semanas después de que el paciente es desintubado.

El estudio de mayor utilidad para el diagnóstico, después de la endoscopia, es la tomografía lineal con filtro de cobre y la reconstrucción helicoidal.

Hasta 30% de las lesiones traqueales se acompañan de estenosis subglótica.

La región glótica–subglótica y traqueal es el área de la vía respiratoria de más difícil manejo por su condición anatómica y funcional, en cuanto a intubación prolongada y traumatismo directos.

Por la estructura de las cánulas orotraqueales, el sitio donde existe mayor fricción son las áreas interaritenoidea y subglótica, con las consecuentes fibrosis y estenosis posteriores a periodos prolongados de intubación.

En las lesiones traqueales el principio de resección del área lesionada con anastomosis T–T es la ideal. En estenosis laríngeas exige la conservación y protección del sitio donde se articulan ambos aritenoides, así como el trayecto e ingreso de los nervios recurrentes a la laringe, con la sustitución del arco anterior del cricoides por un arco sano hecho de un anillo traqueal. Hasta ahora es el procedimiento que ofrece mejores resultados; sin embargo, exige que el cirujano esté profundamente familiarizado con la región, ya que en muchas circunstancias no le será posible disecar o incluso visualizar los nervios recurrentes.

Se requiere una amplia versatilidad para aplicar los diversos procedimientos disponibles para resolver las estenosis a diferentes niveles de la laringe. Cada caso en particular podrá requerir, además de la plastia cricotraqueal, otros proce-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

dimientos que son factibles de realizar, como la colocación de un colgajo posterior interaritenoideo, la sección de sinequia anterior con colocación de férula intralaríngea, el injerto libre o pediculado de mucosa sana, la aritenoidectomía unilateral, la abertura anterior o posterior del cricoides con algún tipo de soporte, la colocación de "T" de Montgomery, el tubo de poliglactina a manera de férula, etc.

Para la decisión de llevar a cabo una cirugía es necesario contemplar dos factores:

1. El tiempo de evolución entre la agresión y la estenosis, es decir, se debe encontrar ya establecida la fibrosis y nunca se debe llevar a cabo en el tiempo de inflamación, pues no es posible calcular la extensión de la zona afectada.
2. Hay que tener presente que después de esta intervención se debe mantener en reposo la región laringotraqueal por lo menos seis meses, lo cual significa prever que los pacientes no requieran otro procedimiento quirúrgico o intubación orotraqueal, pues se pone en riesgo la integridad de la anastomosis.

Los procedimientos liberadores de la laringe se deben decidir en el acto quirúrgico. Las resecciones de hasta 5 cm no implican liberación quirúrgica y basta con la flexión del cuello, la cual se mantendrá con un punto de sutura grueso mentopectoral durante cinco días después de la operación. Estos procesos de liberación en general producen un grado de insuficiencia glótica que, aunque recuperable, podría causar graves complicaciones en el posoperatorio.

El aspecto anestésico resulta de vital importancia en este tipo de reconstrucciones; el personal debe conocer el procedimiento y sincronizar la sutura e intubación en el momento de la anastomosis, debiendo manejar adecuadamente las oximetrías y los gases arteriales desde el preoperatorio hasta el posoperatorio inmediato.

Los niños toleran mucho menos la tensión en el sitio de la anastomosis que los adultos, por lo que pueden sufrir recidiva de la estenosis si no se tiene esto en cuenta. El tiempo que deben permanecer los tubos en "T" de Montgomery y las férulas intralaríngeas realmente no debe ser mayor de cuatro a seis semanas. Si se requiere más tiempo se deberá sospechar un fracaso en la técnica o bien un área de malacia no contemplada o pasada por alto durante el procedimiento de laringoscopia directa, en el cual se pone tensa la región de manera artificial.

REFERENCIAS

1. **Nordin U:** The trachea and cuff–induced tracheal injury. *Acta Oto–Laryngologica* 1977;12 (Suppl 345):24–28.

2. **Grillo H:** Notes on the windpipe. *Ann Thorac Surg* 1989;47:9–26.
3. **Salassa JR, Pearson BW, Payne WS:** Gross and microscopical blood supply of the trachea. *Ann Thorac Surg* 1977;24:100–107.
4. **Wilson RS:** Tracheal resection. En: Marshall BE, Longnecker S, Fairlay HB (eds.): Anesthesia for thoracic procedures. Boston, Blackwell Scientific, 1988:415–432.
5. **Mathisen DJ, Grillo HC:** Endoscopic relief of malignant airway obstruction. *Ann Thorac Surg* 1989:48:469–475.
6. **Grillo H, Zannini P:** Tracheal resection in children. En: Grillo HC, Eschapasse H (eds.): International trends in general thoracic surgery. Vol. II. Filadelfia, W. B. Saunders, 1986: 111–113.
7. **Grillo HC, Zannini P, Michelassi F:** Complications of tracheal reconstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;91:322–328.
8. **Orringer MB, Sloan H:** Anterior mediastinal Tracheostomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979;78:850–859.
9. **Grillo HC:** Surgery of the trachea. En: Ravitch M, Steinchen F (eds.): *Atlas of general thoracic surgery.* Filadelfia, W. B. 1988:293–331.
10. **Cooper JD, Grillo HC:** The evolution of tracheal injury due to ventilatory assistance through cuffed tubes: a pathologic study. *Ann Surg* 1969:334–348.
11. **Grillo HC:** Reconstruction techniques for extensive postintubation tracheal stenosis. *Int Surg* 1982;67:215–220.
12. **Grillo HC, Mathisen DJ:** Surgical management of tracheal strictures. *Surg Clin N Am* 1988;68:511–624.
13. **Pearson FG, Andrew MJ:** Detection and management of tracheal stenosis following cuffed tube tracheostomy. *Ann Thorac Surg* 1971;12:359–374.
14. **Peña J, Delgado A:** Estenosis traqueal. *Rev Ciruj Gen* 1988;10(4);94–99.
15. **Peña J, Delgado A:** Experiencia del tratamiento de 122 casos de estenosis traqueal. *Ann Otolaryngol Mex* 1994;39(3).
16. **Felson B, Wiott JF:** The trachea. *Semin Roentgenol* 1983;18(1).
17. **Montgomery WW:** Suprahyoid release for tracheal anastomosis. *Arch Otolaryngol* 1974; 99:255–260.
18. **Whited RE:** A prospective study of laryngotracheal sequelae in long–term intubation. *Laryngoscope* 1984;94:367–377.
19. **Mathisen DJ, Grillo HC:** Laryngotracheal trauma. *Ann Thorac Surg* 1987;43:254–262.
20. **Angood PB, Attia EL, Brown RA, Mulder DS:** Extrinsic civilian trauma to the larynx and cervical trachea–important predictors of long–term morbidity. *J Trauma* 1986;26:869–877.
21. **Eschapasse H:** Les tumeurs tracheales primitives. Traitement chirurgical. *Rev Fr Mal Respir* 1974;2:425–430.
22. **Grillo HC:** Carinal reconstruction. *Ann Thorac Surg* 1982;34: 356–373.
23. **Grillo HC, Mathisen DJ:** Primary tracheal tumors. *Thorac Surg* 1990;49:69–77.
24. **Pearson FG, Todd TRJ, Cooper JD:** Experience with many neoplasms of the trachea. *J Thorac Cardiovasc* 1984;88:511–518.
25. **Xu LT, Sun ZF, Li ZJ, Wu LH *et al.:*** Clinic and pathologic characteristics in patients with tracheolochial tumors; report of 50 patients. *Ann Thorac Surg J* 1987;43:276–278.
26. **Courad L, Hafez A:** Acquired and non–neoplastic subglotic stenosis. En: Grillo HC, Eschapasse H (eds). International trends in general thoracic surgery. Filadelfia, W. B. Saunders, 1987;2:39–58.
27. **Grillo HC:** Primary reconstruction of airway resection subglotic and upper tracheal stenosis. *Ann Thorac* 1982;33:3–18.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

28. **Pearson FG, Cooper JD, Nelems JM, van Nostro AWP:** Primary tracheal anastomosis after resection of coid cartilage with preservation of recurrent larynx nerves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975;70:806–876.
29. **Pearson FG, Brito–Filomeno L, Cooper JD:** Experimental with partial cricoid resection and thyrotracheal. *Ann Rhinol Laryngol* 1986;95:582–588.
30. **Monnier P, Lang F, Savary M:** Partial cricotracheal resection for severe pediatric subglotic stenosis, update of Lausanne Experience. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1998;961–968.
31. **Monnier P, Savary M, Chaparis G:** Partial cricoid resection with primary tracheal anastomosis for subglotic stenosis in infants and children. *Laryngoscope* 1993;103:1281–1283.
32. **Peña J, Marín J:** Manejo de las estenosis subglóticas. Revisión 1993–1997. *An ORL Mex* 1998;43:4.
33. **Thomas AN:** Management of tracheoesophageal fistula based by cuffed tracheal tubes. *Am J Surg* 1972;124:181.
34. **Peña J, Cicero R, Marín J, Ramírez M, Cruz S *et al.:*** Laryngotracheal reconstruction in subglotic stenosis: an ancient problem still present. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;125: 397–400.
35. **Cooper JD:** Tracheo–innominate artery fistula; suction management of three consecutive patients. *Ann Thorac Surg* 1977;24:439–447.
36. **Herzog H. Heitz M, Keller R:** Surgical therapy for expiration collapse of the trachea and large bronchi. En: Grillo HC, Eschapasse H (eds.): *International trends in general thoracic surgery.* Vol. II. Filadelfia, W. B. Saunders, 1987:74.
37. **Cooper JD, Pearson WG, Patterson GA *et al.:*** Use of cone rubber stents in the management of airway problem. *Ann Thorac Surg* 1989;47:371–378.
38. **Grillo HC, Zannini P:** Resectional management of air invasion by thyroid carcinoma. *Ann Thorac Surg* 1986;287–298.
39. **Landa L:** The trachea T–tube in tracheal surgery. En: Grillo HC, Eschapasse H (eds.): *International trends in general thoracic surgery.* Vol. II. Filadelfia, W. B. Saunders, 1987: 74–90.
40. **Mathisen DJ, Grillo HC, Vlhakes GJ, Dagget WM:** Comentum in the management of complicated cardiothoracic problems. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;95:677–684.
41. **Peña J, Delgado A:** Aplicación de prótesis traqueal. *Med IMSS (México)* 1984;22:265.

21

Aneurisma de la aorta abdominal

Erich Carlos Velasco Ortega, Miguel Carrizalez Vázquez

INTRODUCCIÓN

El primer informe de un aneurisma de la aorta abdominal (AAA) lo realizó el anatomista Vesalio después de una necropsia, en el siglo XVI.[1] Hasta la primera mitad del siglo XX, cuando se hicieron mejoras extraordinarias en las técnicas quirúrgicas y avances en la anestesia y los cuidados perioperatorios, el tratamiento de esta entidad rara vez tenía éxito.

Los primeros intentos de tratamiento por medio de ligadura de los aneurismas fueron fracasos hasta 1923, cuando Matas notificó el primer caso de ligadura de aneurisma con éxito.[2] A finales del siglo XIX Colt introdujo guías de metal a través de la arteria femoral hasta la luz del aneurisma; posteriormente, calentando las guías, pudo inducir trombosis. A pesar de los intentos fallidos, estos antecedentes constituyen el inicio de la terapéutica endovascular para tratar los aneurismas.[3] En 1948 Rea colocó celofán reactivo en el cuello del aneurisma y en las caras anterolaterales, para inducir fibrosis reactiva y limitar su expansión. En 1949 Nissen utilizó esta técnica para tratar el AAA del científico Albert Einstein, quien vivió seis años más y murió tras la rotura del mismo.[4]

La primera resección y reemplazo de un aneurisma con homoinjerto se atribuye a Charles Dubost, en 1951; sin embargo, esta técnica que parecía efectiva, se abandonó por complicaciones tempranas posteriores a la cirugía.[5] En busca de la prótesis ideal para la sustitución de la aorta, Tuffier usó sin éxito tubos rígidos de metal y cristal parafinado,[6] y Hufnagel utilizó tubos de metilmetacrilato, pero éstos tendían a erosionar la arteria nativa en el sitio de la anastomosis.[7,8] En 1957

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

DeBakey introdujo el dacrón trenzado, el cual se convirtió en un injerto efectivo, que aún se utiliza; este método ha sido modificado con la introducción de *velour* en la superficie y la impregnación con colágeno o albúmina.[9]

Hace dos decenios se introdujo una nueva alternativa para tratar los aneurismas de aorta abdominal: el tratamiento endovascular, aplicado por primera vez por Parodi. Con dicha modalidad se logró reducir la morbilidad y la mortalidad en pacientes específicos.[10]

DEFINICIÓN

El diámetro máximo de la aorta abdominal es de 2.0 $\pm$ 0.2 cm. Los aneurismas se definen como la dilatación focal y permanente de la pared arterial, cuyo diámetro supera al menos en 50%, el que cabe esperar de una arteria normal. Un diámetro en el eje transversal de 3 cm o mayor de la aorta se considera como aneurisma; las dilataciones que no alcancen más de 50% son definidas como ectasia. El término arteriomegalia se usa para definir la ectasia difusa de toda la aorta y vasos periféricos. En la figura 21–1 se puede apreciar la típica imagen de un aneurisma aórtico.

Los aneurismas de la aorta abdominal infrarrenal son los más frecuentes, abarcando 90% de todos los aneurismas,[11,12] como se puede apreciar en la figura 21–1, en la que se observa la forma dilatada de la aorta abdominal en un procedimiento quirúrgico.

Figura 21–1. Se puede observar la gran dilatación de la aorta abdominal y su característica dilatación.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de los aneurismas aórticos va de 3 a 8.9% en los varones de edad adulta y de 2.2% en las mujeres adultas; esta incidencia aumenta hasta 12% en los varones > 65 años de edad con hipertensión arterial. En EUA la muerte por rotura de AAA está ocupa el decimoquinto lugar entre las causas totales de fallecimiento y el décimo en los pacientes mayores de 55 años de edad. De 30 a 50% de los pacientes con aneurismas que se rompen fallecen antes de llegar al hospital. Entre 30 y 40% mueren dentro del hospital, pero sin recibir tratamiento quirúrgico, combinado con 40 a 50% de la mortalidad operatoria. La mortalidad total por aneurismas rotos es de 80 a 90%.[13,14]

En cirugía programada, la mortalidad total es de 5%, por lo que la eficacia del tratamiento quirúrgico supone que la mayor parte de las muertes se pueden evitar, pero la falta de la detección de los aneurismas hace que la frecuencia de fallecimientos por AAA roto no haya disminuido en los últimos 20 años.[15]

Los aneurismas suprarrenales son los que se extienden por encima de las arterias renales, por lo que se requiere la reimplantación de al menos uno de estos vasos durante su reparación; sólo 5% de todos los AAA requieren este tipo de procedimientos. Los aneurismas yuxtarrenales son los AAA que no incluyen a las arterias renales; sin embargo, por su cercanía para su tratamiento se requiere un pinzamiento por encima de estos vasos. Sólo 25% de los AAA involucran a las arterias iliacas. Hasta 12% de los AAA tienen un aneurisma de la aorta torácica (AAT); los aneurismas de las arterias femorales o poplíteas están presentes en 3.5% de los AAA.[15]

Muchos de los aneurismas tienen una morfología fusiforme, pero existen formas menos frecuentes, como las saculares. A medida que se dilata la aorta se comienza a formar un trombo a lo largo de la pared aneurismática, que puede mantener la luz arterial normal a pesar de la dilatación.[16,17]

PATOGENIA

Los AAA representan un proceso degenerativo, muchas veces atribuido a la aterosclerosis; sin embargo, esta sola causa no puede explicar los cambios en la pared arterial, así como la aparición alternativa entre la enfermedad aneurismática y la oclusiva. Por ello, los AAA se designan más como degenerativos o inespecíficos que como ateroscleróticos.[18] En la figura 21–2 se puede apreciar la gran dilatación de la aorta abdominal con una pared adelgazada, en la que se observa una imagen de calcio en su espesor (localizado en el polo posterior y a la derecha).

La formación de un aneurisma en un vaso previamente normal implica que en algún momento la pared arterial no fue capaz de mantener su estructura y confi-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Figura 21–2. Gran dilatación de la aorta abdominal con una pared adelgazada; se aprecia una imagen de calcio en la cara posterior derecha.

guración normales, y la fuerza mecánica excedió su resistencia, lo que ocasiona su deformación, disrupción o rotura. Lo anterior es resultado de varios fenómenos, como el incremento de la presión arterial, la frecuencia cardiaca, el diámetro de la luz del vaso, las angulaciones de las ramas del vaso y las estenosis distales. Existen otros factores asociados a los previos que contribuyen a los cambios de la pared arterial. Algunos de ellos incluyen la presión que ejerce la sangre en sitios de conflicto (como la bifurcación del vaso), la disminución de la elasticidad del vaso como consecuencia del depósito de calcio y colesterol en la pared arterial, y el proceso inflamatorio crónico de la pared (acción de los macrófagos sobre la capa media del vaso, expresión de las metaloproteinasas de matriz, disminución de la perfusión de la capa media de la arteria y defectos en las síntesis de colágeno o la elastina). Agregado a lo anterior, se han descrito infecciones en la pared arterial por enteropatógenos, como *Salmonella* o *Chlamydia pneumoniae.*[19,20]

La pared arterial no sólo contiene células de músculo liso; también tiene dos proteínas importantes: la elastina y el colágeno. A nivel de la aorta torácica hay de 60 a 80 capas de estas proteínas dispuestas en capas concéntricas que soportan la presión hidrodinámica de la sangre. Estas capas disminuyen de forma progresiva hasta 28 a 32 capas hasta la aorta infrarrenal; en promedio, la tensión por capa aórtica es de 2 000 dinas/cm^2. También la disposición de las proteínas cambia de una a otra porción de la aorta, siendo más abundante la elastina a nivel de la aorta torácica; mientras que la aorta infrarrenal contiene más colágeno. La elastina es el principal elemento que soporta la presión en la aorta; el colágeno es menos

elástico, pero tiene mayor fuerza tensil. Una vez que se forma el aneurisma, el colágeno actúa como red de seguridad para evitar la rotura. La aorta no sintetiza elastina, pero la vida media de esta proteína es de 40 a 70 años.[17] Estos hallazgos en la configuración de las capas de la aorta pueden explicar el predominio de la dilatación aneurismática a nivel infrarrenal de la misma.

Otros factores que se han investigado son la homocisteinemia, la cual puede inducir un cambio en el endotelio de los pacientes con aneurisma. El incremento en la expresión de las moléculas de adhesión intracelular (como la ICAM–1) puede facilitar la acumulación de células inflamatorias a través de la pared aórtica y estimular su actividad enzimática. La actividad del trombo intramural, aunque puede reducir el estrés de la pared como mecanismo protector, puede crear una zona de hipoxia sobre la pared por oclusión de los *vasa vasorum* y crear una neovascularización inflamatoria mural, ocasionando debilidad de la pared.[19–22]

Una vez que el aneurisma se forma es controlado por los principios de física. Aunque no aplicable con fidelidad por no ser un cilindro ideal, la aorta sigue la ley de Laplace, que indica que la tensión parietal es directamente proporcional al radio y a la presión intraluminal, e inversamente proporcional al grosor de su pared. Por consiguiente, se debe resumir que a un diámetro mayor del aneurisma y a mayor presión el riesgo de rotura aumenta.[19]

FACTORES DE RIESGO

Los factores asociados a un riesgo mayor de desarrollar un AAA incluyen la edad (> 50 años), el sexo masculino, el origen étnico (raza blanca), el antecedente familiar de aneurisma (estudios de rastreo en hermanos de pacientes con AAA indican una incidencia de 20 a 29%), el tabaquismo, la hipercolesterolemia, la hipertensión arterial sistémica y la enfermedad arterial periférica. De estos factores de riesgo los más importantes son el sexo masculino y el tabaquismo, aumentando la incidencia de AAA de 4.5. a 5.5 veces, respectivamente. Es interesante que la diabetes mellitus, que es considerada un factor de riesgo para enfermedad arterial periférica, esté asociada con un menor riesgo de desarrollar AAA, en comparación con los pacientes no diabéticos.[23–25]

TASA DE CRECIMIENTO

La tasa de crecimiento en los AAA y el riesgo de rotura sin intervención dependen del diámetro del aneurisma; en los de más de 5 cm, el crecimiento es mayor.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

El promedio de expansión de aneurismas menores de 5 cm es de aproximadamente 0.32 cm/año, y casi sin rotura; sin embrago, se han encontrado mayores rangos de crecimiento de hasta 0.5 cm/año en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y en aquellos con hipertensión arterial sistémica (HAS) no controlada. En las personas con AAA mayores de 5 cm la expansión ocurre a un ritmo de 0.4 cm a 0.5 cm/año y la probabilidad de rotura es de 25% en cinco años. En 80% de los casos los aneurismas crecen de manera progresiva, pero entre 15 y 20% pueden crecer a un ritmo mayor de 0.5 cm/año. El ritmo de crecimiento no difiere del sexo o la edad del paciente.[26–30]

RANGOS DE ROTURA

Al igual que en los rangos de crecimiento, el tamaño del aneurisma es el único factor de predicción confiable de rotura. Este hecho es bien conocido, constituyendo el principal indicador para decidir el mejor momento para llevar a cabo la reconstrucción del vaso arterial. En el cuadro 21–1 se resume este hecho de forma pormenorizada.

En un estudio de Gran Bretaña se estimó que el riesgo de rotura de un AAA con un diámetro inicial de 45 mm no excede de 20% en cinco años. Un AAA con un diámetro inicial de 30 mm tiene un riesgo de rotura de 4% o menos en cinco años.

Aunque el riesgo de rotura es proporcional al tamaño del aneurisma, se ha asociado un mayor riesgo entre los pacientes de sexo femenino con un diámetro grande del aneurisma, con reducción del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1), presión arterial media alta, EPOC y tabaquismo activo en el momento del diagnóstico.

Hay una variación estacional en la incidencia de muertes relacionadas con roturas de aneurismas observada en Gales, con mayor número de muertes en los meses de invierno. A ciencia cierta, no se conoce la causa de este fenómeno, pero se ha visto que las personas fuman mayor cantidad de cigarrillos en los meses de invierno.[31–34]

Cuadro 21–1. Rangos del tamaño del aneurisma que originan rotura

Tamaño del aneurisma (CM)	Probabilidad de rotura anual (%)
3 a 4	< 1
4 a 5	3 a 5
5 a 6	5 a 7
6 a 7	7 a 19
> 7	> 20

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Muchos de los AAA son asintomáticos, por lo que el diagnóstico se hace durante la exploración física abdominal o por ultrasonido abdominal cuando se estudia otra alteración. La presencia de síntomas se relaciona con complicaciones del aneurisma; pueden ser locales o sistémicas.[35]

El dolor lumbar puede ser debido a la erosión por el aneurisma de los cuerpos vertebrales. Se debe realizar una tomografía para la distinción de una aneurisma inflamatorio.[35]

El inicio súbito de dolor abdominal o en la región lumbar en un paciente con diagnóstico de AAA que está hemodinámicamente inestable sugiere rotura del aneurisma. El dolor se puede irradiar hacia la cadera y el paciente habitualmente está pálido, ansioso, taquicárdico e hipotenso. Un aneurisma roto que se encuentra contenido en el retroperitoneo por lo general muestra la misma sintomatología, pero menos florida.[35]

La sintomatología de isquemia distal en presencia de AAA se puede deber a la embolización del contenido del saco aneurismático; esto puede presentar dos panoramas: insuficiencia arterial crónica o aguda. Raras veces ocurre el caso de que el AAA se trombose *in situ,* causando insuficiencia arterial aguda de ambas extremidades inferiores.[35]

Una forma menos común de presentación de un aneurisma es una fístula aortoduodenal, la cual se manifiesta con hemorragia del tubo digestivo intermitente e inexplicable, sea como melena o como hematemesis incontrolable. El diagnóstico es confirmado por una panendoscopia y se requiere tratamiento quirúrgico urgente. Las fístulas aortocavas son muy raras, pero se presentan como insuficiencia cardiaca de alto gasto.[35]

La detección de un AAA se puede realizar durante la exploración física; sin embargo, la confiabilidad de la exploración física sola es debatible, ya que hay muchos factores que influyen, como el tamaño del aneurisma, las habilidades del explorador, la composición física del paciente y el motivo de la exploración. Con todas estas variables, el diagnóstico correcto sólo se consigue en 50% de los pacientes. Los aneurismas pequeños y la obesidad dificultan el diagnóstico.[35]

ESTUDIOS DE IMAGEN PARA ANEURISMA DE LA AORTA ABDOMINAL

Ultrasonido

Es el estudio que más diagnostica AAA asintomáticos; se puede usar para el seguimiento de los pacientes, evaluando el crecimiento del aneurisma. El ultraso-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

nido es una técnica barata y no invasiva, que permite una visualización adecuada de la aorta en 97% de los pacientes. Tiene sus limitaciones, por ejemplo, depende del operador, no se pueden evaluar adecuadamente los aneurismas suprarrenales y tampoco es idóneo para valorar las arterias viscerales o iliacas. En pacientes obesos o con mucho gas intestinal se dificulta la evaluación ultrasonográfica.[36]

Tomografía axial computarizada

Hoy en día constituye el estudio de elección para evaluar los AAA. La tomografía permite valorar las características del aneurisma, la presencia de placas, la configuración del trombo y las ulceraciones del mismo. Evalúa adecuadamente las arterias iliacas. Hay una pequeña discrepancia con el ultrasonido de menos de 5 mm, con una concordancia de 90% entre ambos estudios. En la figura 21–3 se observan los datos mencionados previamente.

Figura 21–3. Reconstrucción del árbol arterial.

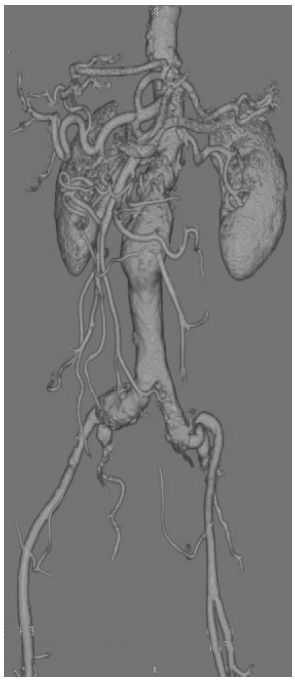


Figura 21–4. Reconstrucción tridimensional de la aorta abdominal.

Como valor agregado, la tomografía con colimación de 1 a 3 mm se puede utilizar para evaluar la colocación de una endoprótesis, aunque se debe tener siempre presente que se trata de un estudio en el que hay emisión de radiación y que se requiere medio de contraste, por lo que se debe tener cuidado en pacientes con reacciones conocidas al medio de contraste y con daño renal previo.[37]

Las imágenes de tomografía pueden ser reconstruidas en una estación de trabajo para ser visualizadas en 3D. En la figura 21–4 se aprecia un ejemplo de este tipo de reconstrucciones tridimensionales.

Resonancia magnética

Ofrece resultados comparables a los de la tomografía en términos de evaluación del tamaño el aneurisma, su extensión hacia las arterias iliacas y el segmento de la aorta suprarrenal, así como para distinguir la causa del mismo. Tiene la ventaja de ser menos invasiva que la tomografía, pero no es bien tolerada por pacientes claustrofóbicos y su costo es alto. Este estudio ha sido relegado a segunda línea de investigación para los AAA.[35]

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Arteriografía

La arteriografía con medio de contraste ofrece poca información respecto a los aneurismas, ya que sólo se visualiza la luz del aneurisma, pero no el saco. Por consiguiente, este estudio tiene un papel poco importante en la evaluación rutinaria de los AAA. Esta modalidad diagnóstica tiene la ventaja de que puede evaluar adecuadamente las arterias viscerales o las renales. Las indicaciones para realizar una arteriografía incluyen aneurismas con afección suprarrenal, sospecha de alteración visceral y la presencia de enfermedad arterial periférica.

Es un estudio invasivo que utiliza grandes cantidades de medio de contraste y puede tener riesgo de complicaciones embólicas y complicaciones renales relacionadas con el medio de contraste.[35]

TRATAMIENTO

El tratamiento del aneurisma de aorta abdominal se puede dividir en dos tipos: el médico y el quirúrgico.

Tratamiento médico

En pacientes con AAA de bajo riesgo (cuyo diámetro sea pequeño y carezca de otros factores de riesgo para su rotura), seguidos con mediciones periódicas de su tamaño, habría que intentar frenar la velocidad de expansión y las posibilidades de que se rompan. El abandono del tabaco resulta crucial, además de que se debe administrar un tratamiento intensivo contra la hipertensión. Dado que la medición del diámetro resulta más precisa con la tomografía que con la ecografía, se ha propuesto el seguimiento con la primera técnica. Sin embargo, como la ecografía es mucho menos cara y agresiva, la mayoría de los médicos siguen recurriendo a ella.

Tratamiento quirúrgico

Los objetivos del tratamiento quirúrgico para un aneurisma abdominal aórtico son aliviar los síntomas, prevenir la rotura (para prolongar la vida) y restaurar la continuidad arterial. Lo más indicado es mejorar las condiciones del paciente para someterlo a cirugía en condiciones óptimas. La evolución natural del aneurisma de aorta abdominal y los excelentes resultados con el tratamiento quirúrgico justifican un diagnóstico vigoroso y una adecuada terapéutica.

La cirugía de urgencia está indicada siempre que en el paciente se conozca o se sospeche una rotura, sin tener en cuenta el tamaño del aneurisma o la edad del paciente. Obviamente existen excepciones a esta regla. La coexistencia de otras enfermedades letales, como cáncer metastásico, puede ser razón suficiente para no intervenir quirúrgicamente a estos pacientes. Esta cirugía de urgencia está también indicada para aneurismas sintomáticos en ausencia de signos de rotura. Esto es prácticamente imposible de determinar cuando un aneurisma tiene un factor desencadenante de rotura o de crecimiento. Mediante una tomografía o resonancia magnética se puede evaluar la presencia de sangre periaórtica en gran parte de los casos, pero la ausencia de este dato no necesariamente debe retrasar la operación, ya que la rotura puede ocurrir en cualquier momento. Por otro lado, las unidades de imagen con frecuencia se localizan en las áreas hospitalarias, donde el monitoreo de estos pacientes es difícil.

La reparación electiva de un aneurisma se recomienda en pacientes asintomáticos con aneurismas de 5.5 cm de diámetro o mayores; estos sujetos tienen un riesgo quirúrgico aceptable y una expectativa de vida de dos años o más. La cirugía electiva podría también considerarse para aneurismas pequeños, menores de 5.5 cm de diámetro máximo, y en pacientes con buen pronóstico que son hipertensos y que viven en áreas remotas, donde los servicios médicos no son accesibles para la detección de signos y síntomas de rotura. Los aneurismas de 4 a 5.5 cm de diámetro que muestran un crecimiento documentado de más de 0.5 cm en menos de 6 a 12 meses mediante estudios de imagen seriados también pueden ser tratados quirúrgicamente.

El crecimiento del aneurisma en estos rangos sugiere inestabilidad de la pared aórtica.

Los pacientes de alto riesgo (mayores de edad, enfermedad coronaria no revascularizada, función ventricular inadecuada, insuficiencia cardiaca congestiva, insuficiencia renal o enfermedad pulmonar obstructiva crónica) con aneurismas pequeños pueden mantenerse en seguimiento, con valoración de los síntomas y la realización de estudios de imagen seriados para estimar el crecimiento. En pacientes de alto riesgo con aneurismas grandes se debe considerar el tratamiento endovascular.

Actualmente se reporta una mortalidad en cirugía abierta programada de 3 a 5%. Pese a las grandes mejoras en los resultados de la reparación programada del AAA se presentan complicaciones importantes, que deben ser tratadas correctamente o evitadas para mantener la mortalidad en cifras bajas. El infarto agudo del miocardio es la principal causa de mortalidad temprana y tardía secundaria. En varias revisiones se informa que la insuficiencia orgánica múltiple ocasionó más fallecimientos (57%) que los episodios cardiacos (25%). Las anteriores razones han hecho evidente que este tipo de intervenciones deben ser llevadas a cabo por grupos habituados a realizar estas cirugías. En la figura 21–5 se puede observar

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

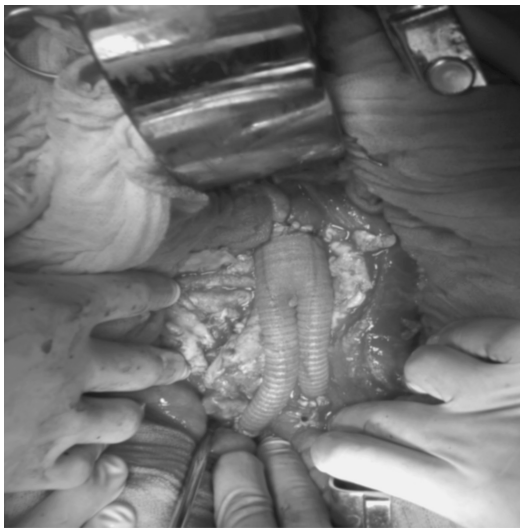


Figura 21–5. Momento quirúrgico en que ya ha sido interpuesta la prótesis vascular.

el momento en el que fue colocada la prótesis y se han retirado las pinzas, con lo que se restablece la circulación al hemicuerpo inferior.

TRATAMIENTO ENDOVASCULAR

El tratamiento de un aneurisma asintomático de la aorta está indicado cuando el riesgo de rotura es mayor que el que conlleva la operación.

La reparación endovascular del aneurisma (EVAR) ha representado un gran avance en los pacientes críticos, utilizándose como una alternativa efectiva a la cirugía abierta convencional, además de que actualmente es el método más común para el tratamiento del AAA en EUA.

Este tratamiento se realiza mediante endoprótesis bifurcadas que originen la exclusión del aneurisma y garanticen un cierre hermético. Durante los primeros 30 días posteriores a la colocación de la endoprótesis los informes técnicos y los resultados clínicos de EVAR son paralelos o exceden algunos resultados, en comparación con la cirugía abierta convencional, con una mortalidad promedio de 1.7%. El procedimiento ha dado resultados, como disminución del tiempo de cirugía, menor hemorragia transoperatoria y menor necesidad de transfusiones sanguíneas, disminución de la morbimortalidad perioperatoria y reducción de la estancia en la unidad de cuidados intensivos, así de como los días de estancia intrahospitalaria. En la figura 21–6 se puede apreciar una endoprótesis colocada en la aorta abdominal. Se logró la exclusión del aneurisma exitosamente.

Figura 21–6. Imagen que demuestra la presencia de una endoprótesis situada por debajo de las arterias renales, con extensión a ambas arterias iliacas primitivas.

Las indicaciones quirúrgicas para el tratamiento endovascular son casi las mismas que para la cirugía abierta: cuando el diámetro del aneurisma es mayor de 5.5 cm, cuando el diámetro supera 2.5 veces su diámetro normal y cuando el crecimiento del aneurisma supera un crecimiento de 1 cm por año. La reparación siempre está indicada para la rotura del aneurisma y ante la presencia de síntomas que puedan ser justificados por una inminente rotura.

Limitaciones y complicaciones

Las limitaciones importantes del tratamiento endovascular incluyen las llamadas endofugas, el crecimiento persistente del saco aneurismático, la migración de la endoprótesis y la fatiga de material (término utilizado en español, en física, para puntualizar el desgaste del material) de la endoprótesis, así como la rotura del AAA.

Con este tipo de tratamiento se logra la exclusión del saco aneurismático en cerca de 88% de los pacientes. De forma comparativa, el beneficio real de este tipo de procedimiento se ubica únicamente durante los primeros 30 días, en relación con la cirugía abierta convencional. La mortalidad asociada al procedimiento es menor.

En la actualidad se debe individualizar cada caso para proponer el mejor método quirúrgico. Si bien es cierto que este procedimiento se realiza cada vez con mayor frecuencia, también en cierto que hay un verdadero abuso del mismo.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

REFERENCIAS

1. **Leonardo R:** History of surgery. Nueva York, Froben Press, 1943.
2. **Matas R:** Ligation of the abdominal aorta: report of the ultimate result, one year, five months and nine years after the ligation of the abdominal aorta for aneurysm of the bifurcation. *Ann Surg* 1925;81:457.
3. **Power PA:** The palliative treatment of aneurysms by "wiring" with Colt's apparatus. *Br J Surg* 1921;9:27–36.
4. **Cohen JR, Graver LM:** The ruptured abdominal aortic aneurysm of Albert Einstein. *Surg Obstet Gynecol* 1909;170:455.
5. **Dubost C, Allary M, Oeconomos N:** Resection of aneurysm of the abdominal aorta: reestablishment of the continuity by a preserved arterial graft, with result after five months. *Arch Surg* 1952;64:405.
6. **Tuffier M:** De l'intubation dans les plaics des grosses arteres. *Bull Acad Med* 1915;74: 455–460.
7. **Hufnagel CA:** Permanent intubation of the thoracic aorta. *Arch Surg* 1947;54:382–389.
8. **Hufnagel CA:** The use of rigid and flexible plastic prosthesis for arterial replacement. *Surgery* 1955;37:165–174.
9. **DeBakey ME, Cooley PA *et al.:*** Clinical application of a new flexible knitted Dacron arterial substitute. *Arch Surg* 1957;74:713–724.
10. **Parodi JC, Palmaz JC, Barone RD:** Transfemoral intraluminal graft implantation for abdominal aortic aneurysm. *Ann Vase Surg* 1991;5:491–499.
11. **Johnston KW, Rutherford RB, Tilspon MD *et al.:*** Suggested standards for reporting on arterial aneurysms. Subcommittee on reporting Standards for arterial aneurysms, and *ad hoc* Committee on Reporting Standards, Society for Cardiovascular Surgery. *J Vasc Surg* 1991:13:452.
12. **Pearce WH, Slaughter MS, LeMarie S *et al.:*** Aortic diameter as a function of age, gender, and body surface area. *Surgery* 1993;114:649.
13. **Johnston KW, Rutherford RB *et al.:*** Suggested standards for reporting on arterial aneurysms. *J Vase Surg* 1991;13:452–458.
14. **Rutledge R, Oiler DW *et al.:*** A statewide, population–based time–series. Analysis of the outcome of ruptured abdominal aortic aneurysm. *Ann Surg* 1996;223(5):492–505.
15. **Zarins CK, Xu CP, Glagov S:** Aneurysmal enlargement of the aorta during regression of experimental atherosclerosis. *J Vase Surg* 1992;15(1):90–98.
16. **Tilson MD, Ozsvath KJ *et al.:*** A genetic basis for autoimmune manifestations in the abdominal aortic aneurysm resides in the MHC class II locus. DR–beta–1. *Ann NY Acad Sci* 1996;800:208.
17. **Zarins CK, Xu C, Glagov S:** Atherosclerotic enlargement of the human abdominal aorta. *Atherosclerosis* 2001;155(1):157–164.
18. **Zamarino JG:** *Aneurismas de la aorta.* Archivos de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Manizales, 1998.
19. **Vorp DA, Raghavan ML, Webster MW:** Mechanical wall stress in abdominal aortic aneurysm: influence of diameter and asymmetry. *J Vase Surg* 1998;27(4):632–639.
20. **Hatakeyama T, Shigematsu H, Muto T:** Risk factors for rupture of abdominal aortic aneurysm based on three dimensional study. *J Vase Surg* 2001;33(3):453–461.
21. **White JV, Haas K, Phillips S, Comerota AJ:** Adventitial elastolysis is a primary event in aneurysm formation. *J Vase Surg* 1993;17(2):371–381.
22. **Rasmussen TE, Hallett JW Jr *et al.:*** Genetic similarity in inflammatory and degenerative

abdominal aortic aneurysms: a study of human leukocyte antigen class II disease risk genes. *J Vase Surg* 2001;34(1):84–89.
23. **Singh K, Bonaa KH *et al.:*** Prevalence of and risk factors for abdominal aortic aneurysms in a population–based study: The Tromso Study. *Am J Epidemiol* 2001;154(3):236–244.
24. **Blanchard JF, Armenian HK, Friesen PP:** Risk factors for abdominal aortic aneurysm: results of a case–control study. *Am J Epidemiol* 2000;151(6):575–583.
25. **Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE:** Abdominal aortic aneurysm in women. Aneurysm Detection and Management Veterans Affairs Cooperative Study. *J Vase Surg* 2001;34(l): 122–126.
26. **Lindholt JS, Heickendorff L *et al.:*** Natural history of abdominal aortic aneurysm with and without coexisting chronic obstructive pulmonary disease. *J Vase Surg* 1998;28(2):226–233.
27. **Nevitt MP, Ballard DJ, Hallett JW:** Prognosis of abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med* 1989;321:1009–1014.
28. **Cronenwett JL, Seargent SK *et al.:*** Variables that effect the expansion rate and outcome of small abdominal aortic aneurysms. *J Vase Surg* 1990;11:260–269.
29. **Hollier LH, Taylor LM, Ochsner J:** Recommended indications for operative treatment of abdominal aortic aneurysms. *J Vase Surg* 1992;15:1046–1056.
30. **Vardulaki KA, Prevost TC *et al.:*** Growth rates and risk of rupture of abdominal aortic aneurysms. *Br J Surg* 1999;86(2):280.
31. **Foster JH, Bolasny BL, Gobbel WG, Scott HW:** Comparative study of elective resection and expectant treatment of abdominal aortic aneurysm. *Surg Gynecol Obstet* 1969;129:1–9.
32. **Jones A, Cahill D, Gardham R:** Outcome in patients with a large abdominal aortic aneurysm considered unfit for surgery. *Br J Surg* 1998;85(10):1382–1384.
33. **Brown LC, Powell JT:** Risk factors for aneurysm rupture in patients kept under ultrasound surveillance. UK Small Aneurysm Trial Participants. *Ann Surg* 1999;230(3):289–297.
34. **Ballaro A, Cortina–Borja M, Collin J:** A seasonal variation in the incidence of ruptured abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vase Endovasc Surg* 1998;15(5):429–431.
35. **Davies AH, Brophy CM:** Vascular surgery. Londres, Springer–Verlag London, 2006.
36. **Quill DS, Colgan MP, Sumner DS:** Ultrasonic screening for the detection of abdominal aortic aneurysms. *Surg Clin N Am* 1989;69:713–720.
37. **Siegel CL, Cohan RH, Korobkin M, Alpern MB, Courneya DL *et al.:*** Abdominal aortic aneurysm morphology: CT features in patients with ruptured and nonruptured aneurysms. *Am J Roentgenol* 1994;163:1123–1129.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

22

Pólipos colorrectales

José Luis Rocha Ramírez, Moisés Freddy Rojas Llanes,
Javier Walter Parrado Montaño, Alberto Magaña Reynoso,
Carlos Humberto Sandoval Jiménez

INTRODUCCIÓN

En EUA el cáncer colorrectal es la segunda causa de muerte relacionada con cáncer. Debido a su evolución natural se considera que es el más prevenible de todas las neoplasias malignas de la humanidad. De ahí la importancia de los pólipos colónicos, principalmente los adenomatosos, precursores de hasta 95% de los casos de cáncer colorrectal esporádico; no obstante, aún hay debate acerca de si otros tipos de pólipos pueden progresar a cáncer, como los hamartomatosos en el síndrome de Peutz–Jeghers y los hiperplásicos en la poliposis hiperplásica.[1–5]

La palabra pólipo se refiere a cualquier proyección de la superficie de la mucosa intestinal, independientemente de su naturaleza histológica, según la definición de Nivatvongs.[2] Los pólipos se clasifican morfológicamente en pediculados, sésiles y planos. Los primeros se caracterizan por tener un pedículo o tallo, mientras que los sésiles tienen un crecimiento aplanado sobre la mucosa. Los pólipos planos son una variable de los sésiles, ligeramente elevados o, en ocasiones, con una depresión central. Desde el punto de vista histológico, se pueden clasificar en epiteliales y no epiteliales; los primeros se subdividen en neoplásicos y no neoplásicos. Entre los neoplásicos se encuentran los adenomas. En los no neoplásicos están los hamartomas, los pólipos hiperplásicos y los pólipos inflamatorios (cuadro 22–1).[2,6]

Los pólipos se clasifican de acuerdo con su tamaño en microscópicos, diminutos (menores de 5 mm), intermedios y grandes (mayores de 1 cm de diámetro).[2]

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 22–1. Clasificación histológica de los pólipos

Neoplásicos	No neoplásicos
Epiteliales	Epiteliales
Adenoma	Hiperplásico
• Tubular	Hamartoma
• Tubulovelloso	Inflamatorio
• Velloso	
No epiteliales	
Fibroma	
Lipoma	
Leiomioma	

ADENOMAS

Entre 60 y 83% de los pólipos son adenomatosos, formados por un crecimiento epitelial compuesto por glándulas anormales. Son displásicos por definición con riesgo de transformación maligna. Tienen mayor prevalencia en las personas de edad avanzada; de 25 a 30% de los pacientes de 50 años de edad tienen un adenoma, pero dicha cifra se incrementa hasta 50% a los 70 años. La prevalencia de por vida es de 19%.[4,7,8] Se ha observado una prevalencia máxima de adenomas por lo menos cinco años antes de la aparición de cáncer colorrectal.[1]

En un estudio realizado en el Servicio de cirugía de colon y recto, del Hospital de Especialidades, del Centro Médico Nacional "Siglo XXI", del IMSS, en un periodo de cinco años se detectaron pólipos en 17% de 3230 colonoscopias, con un predominio de pólipos adenomatosos en 49%, siendo más frecuentes los tubulares (81.8%), los tubulovellosos (12.3%) y los vellosos (5%).

El aspecto microscópico de los adenomas es de dos tipos: de tipo glandular tubular (similares al epitelio normal) y glandular velloso (marcadamente anormales, con aspecto frondoso). Los adenomas se clasifican de acuerdo con el porcentaje de componente tubular y velloso; los tubulares (75% de los pólipos adenomatosos) tienen más de 75% de componente tubular, los adenomas vellosos (representan 10%) más de 75% de componente velloso y los tubulovellosos (representan 15%) de 25 a 75% de aspecto tubular y el resto de componente velloso, presentando características de ambas lesiones.[2,6]

Los adenomas tubulares tienden a ser pequeños, redondos, lobulados y pediculados, son un poco más oscuros que la mucosa normal y rara vez son mayores de 5 cm (figura 22–1). La mayoría de los adenomas vellosos son sésiles, de superficie cerebroide, suave y delicada con bordes mal definidos (figura 22–2). Los adenomas tubulovellosos combinan las características de ambos.[6,9] Su localiza-

Figura 22–1. Adenoma tubular pediculado.

ción principal es distal al ángulo esplénico, coincidiendo también con el adenocarcinoma.[10–14] En la serie de los autores de este capítulo la localización más frecuente fue la conformada por el colon sigmoides y el recto (54.7%).

El crecimiento normal de la mucosa colónica inicia en la base de las criptas, donde se presenta la proliferación; posteriormente los colonocitos avanzan hasta

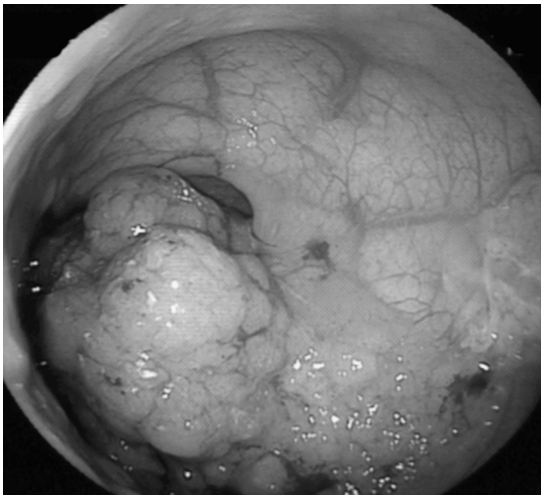


Figura 22–2. Adenoma velloso sésil.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

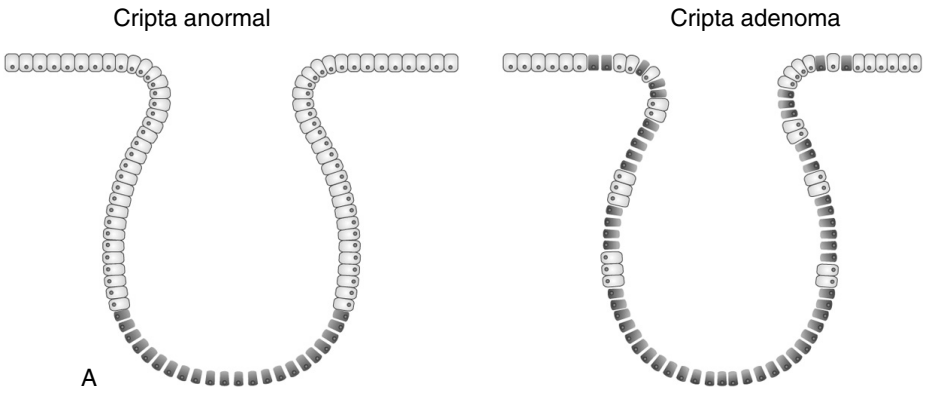


Figura 22–3. ***A.*** Crecimiento normal de la mucosa colónica con zona de proliferación celular (células oscuras) en la base de la cripta. ***B.*** Cambio de la zona de proliferación celular, tanto en la base de la cripta como en el resto de la misma, característico de los pólipos adenomatosos.

la superficie donde alcanzan su maduración o diferenciación total, terminando el ciclo con la descamación de las células al séptimo día (figura 22–3).[2,15] Los adenomas se deben a una expansión clonal de una sola célula; hay un cambio en el sitio de proliferación hacia la superficie de la cripta debido a la mutación del gen APC *(adenomatous polyposis coli),* un gen supresor tumoral que participa en la adhesión y comunicación intercelular.[2] Además, parte de su crecimiento se debe a fusión de las criptas, lo que rara vez se presenta en la mucosa normal.[16]

La relación de los adenomas con el cáncer colorrectal se muestra en los estudios histológicos, en los que 10% de los cánceres muestran tejido adenomatoso benigno en continuidad con el maligno; este porcentaje aumenta hasta 50% en caso de cáncer incipiente.[2] Se han detectado remanentes de adenoma en 57 a 60% de los casos de cáncer colorrectal limitado a la submucosa, pero sólo en 7 a 17% de los que ya presentan extensión extramural.[17,18]

La teoría de la secuencia adenoma–carcinoma está respaldada por la correlación del riesgo de cáncer con el tamaño del adenoma, de la poliposis adenomatosa familiar con el cáncer colorrectal y de la disminución de la incidencia de cáncer con la polipectomía (76 a 90%).[2,7]

Los estudios histopatológicos han demostrado la presencia de tejido maligno en 0.2 a 8.3% de los pólipos adenomatosos.[10,11,19,20]

Se ha observado en diversos estudios que algunos de los pólipos que se dejaban *in situ* con el paso del tiempo presentaban aumento de tamaño y desarrollo de carcinoma.[21–24]

Es importante recalcar que a pesar de esta relación del adenoma con el cáncer colorrectal más de 90% de estas lesiones no progresan a neoplasia maligna.[25]

FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo para el desarrollo de pólipos adenomatosos son la edad avanzada, el sexo masculino, la raza, la obesidad y el tabaquismo. La incidencia es directamente proporcional con la edad; los pacientes mayores de 70 años de edad tienen cuatro veces más incidencia de pólipos que los menores de 50 años. El sexo masculino tiene más predisposición a desarrollar pólipos adenomatosos. Hay evidencia de una mayor incidencia de pólipos en los afroamericanos, con predisposición a pólipos proximales y avanzados (mayores o igual a 1 cm o displasia de alto grado); por el contrario, en los hispanos y chinos americanos la incidencia es menor.[26,27] Un índice de masa corporal (IMC) incrementado y relacionado con obesidad de tipo central, se asocia a un mayor riesgo de presentar pólipos colónicos adenomatosos e hiperplásicos dos a tres veces mas con respecto a la población general, principalmente proximales al ángulo esplénico; sin embargo aún hay controversia al respecto. El tabaquismo aumenta el riesgo de recurrencia de los pólipos, sobre todo los hiperplásicos; esto ocurre a nivel del colon distal y el recto, con una relación lineal con el grado de exposición (cajetillas–año) y el tiempo, aumentando el riesgo de pólipos grandes y múltiples.[1,28–30]

Los divertículos colónicos y los cuadros de diverticulitis aumentan de manera proporcional a la edad, al igual que los pólipos colorrectales, pero no forman parte de los factores de riesgo para el desarrollo de pólipos y de cáncer colorrectal.[31,32]

SECUENCIA ADENOMA–CARCINOMA

La teoría de la secuencia adenoma–carcinoma fue descrita por primera vez por Jackman y Mayo en 1951,[33] pero ha sufrido múltiples modificaciones conforme han aumentado las investigaciones. En 1990 Fearon y Vogelstein[34] propusieron un modelo genético para la tumorigénesis del cáncer colorrectal, en el que intervienen oncogenes y genes de supresión tumoral acoplados con otras alteraciones genéticas (figura 22–4). La importancia de estas alteraciones radica más en la acumulación de las mismas que en el orden en que se presentan.[35]

Gen APC

Es un gen supresor de tumor localizado en el brazo largo del cromosoma 5 (5q21), cuyo producto es la proteína 312–kDa, compuesta por 2 843 aminoácidos.[2,36] Se

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

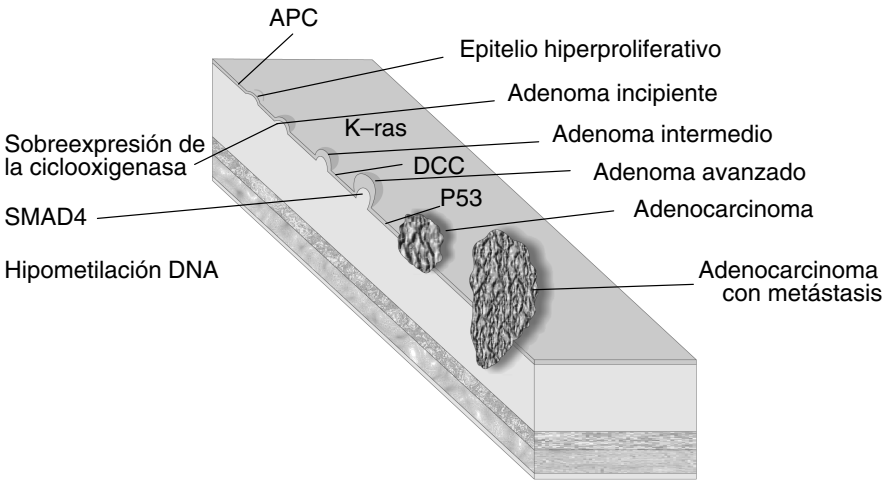


Figura 22–4. Modelo genético de carcinogénesis colorrectal. Modificado de Borst MJ, Margolin DA: Polyp growth and polyp–cancer sequence. *Clin Colon Rectal Surg* 2002; 15:97–103.

relaciona con la adhesión intercelular, la estabilidad del citoesqueleto microtubular, la regulación del ciclo celular y probablemente con la apoptosis.[2,36,37] Es por ello que la mutación de este gen lleva a una pérdida del control del crecimiento celular, con aumento de la proliferación y el subsecuente incremento de la división celular.[2] Esta alteración está presente en adenomas tan pequeños como los menores de 5 mm,[38] por lo que se sospecha que es una alteración temprana de la secuencia adenoma–carcinoma.[36]

Vía de la ciclooxigenasa

La sobreexpresión de la ciclooxigenasa (COX) es un evento temprano en la secuencia adenoma–carcinoma posterior a la mutación del segundo alelo del gen APC.[2,35] La sobreexpresión de la vía COX2 se encuentra más relacionada con la progresión del carcinoma colorrectal, mediante la promoción de la migración celular y la producción de estimulantes angiogénicos.[2,35] Esto explica el potencial terapéutico de los inhibidores de la COX2.

Metilación del DNA

La pérdida de los grupos metilo en el DNA se ha relacionado con inhibición de la condensación de los cromosomas, lo que lleva a una falta de disyunción.[2,35]

También la hipermetilación en el desarrollo de adenomas y carcinomas está relacionada con la pérdida de expresión del gen APC, así como con la inestabilidad microsatelital.[36]

Gen K–ras

Es un protooncogén localizado en el brazo corto del cromosoma 12 (12p), el cual forma parte integral de la transducción de las señales intracelulares. La mutación de este gen se observa entre 50 y 78% de los carcinomas colorrectales.[35] El producto de este oncogén es una proteína de 21 kDa, la cual se encuentra unida a un GTP en la parte interna de la membrana celular; al hidrolizarse el guanosín trifosfato (GTP) a guanosín difosfato (GDP) por la guanosín trifosfatasa (GTPasa) la proteína se vuelve inactiva. Al sufrir la mutación el K–ras afecta los codones de unión del GTP, causando una menor actividad de la GTPasa, lo cual implica actividad continua de la proteína con aumento de la división celular y displasia en las células en las que el gen APC ya ha sufrido mutaciones.[2,35,36]

Gen DCC *(deleted in colorrectal cancer)*

Este gen se localiza en el cromosoma 18q21; para su inactivación requiere mutaciones en ambos alelos (al igual que el gen APC y el p53).[35] Su proteína interviene en los procesos de adhesión intercelular y entre las células y la matriz extracelular, y quizá en la diferenciación celular.[2] Su mutación se asocia con la progresión de un adenoma intermedio a uno avanzado, estando presente en 50% de los adenomas displásicos y en 80% de los carcinomas colorrectales.[2,35]

Mutación del gen SMAD4

Es un gen supresor de tumor localizado en el cromosoma 18q21; su producto se encarga de la inhibición normal del factor transformador del crecimiento beta. Su mutación reduce dicha inhibición, con la consiguiente proliferación estromática.[2,35] Esta mutación se encuentra aproximadamente en 15% de los carcinomas colorrectales.[35]

Gen p53

Es un gen supresor de tumor localizado en el cromosoma 17p, conocido como el guardián del genoma, ya que se encarga de detener el ciclo celular para permitir

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

la reparación de daños en el DNA y, en caso de que no se logre, iniciar la apoptosis.[35] También se ha establecido su control sobre la angiogénesis, por lo que su mutación puede estimular la formación de nuevos vasos en las neoplasias.[2,35]

Su mutación está relacionada con la transición de adenoma avanzado a carcinoma, hecho que sucede en 75 % de los casos.[2,35]

Inestabilidad genética

Los genes MMR *(mismatch repair genes)* se encargan de identificar y reparar la disparidad de las bases en el DNA. Hasta el momento se han identificado cuatro tipos (hMSH2, hMLH1, hPMS1 y hPMS2), cuya mutación lleva a inestabilidad microsatelital.[2,35] Su alteración se observa en 10 a 30% de los carcinomas colorrectales esporádicos, los cuales tienden a una localización proximal en el colon, son poco diferenciados y presentan menos mutaciones del gen p53.[2]

DISPLASIA

La displasia se refiere al aspecto microscópico anormal de las células neoplásicas intraepiteliales. Los colonocitos normales presentan una forma regular, con núcleo redondo localizado en la base de la célula. Las células neoplásicas son irregulares, grandes, con núcleos más oscuros y mayor número de mitosis hasta en la superficie mucosa. De acuerdo con el grado de diferenciación celular se divide en displasia leve (bajo grado), moderada y grave (alto grado); esta última denota un adenoma en el cual la mucosa contiene colonocitos indiferenciados, que pueden ser malignos (carcinoma *in situ),* pero no han penetrado en la *muscularis mucosae.* El riesgo de que un adenoma con displasia de bajo grado lleve a malignidad es de 5.7%, mientras que el de uno con displasia de alto grado es de 35%.[2,39]

En general el riesgo de un adenoma de convertirse en maligno es de 2 a 5%. Los pólipos menores de 1 cm tienen un riesgo de 1.3%, los de 1 a 2 cm de 9.5% y los mayores de 2 cm tienen un riesgo de 46 a 50%.[2,6,39] El potencial maligno de los adenomas planos va de 25 a 50%.[2]

PÓLIPOS HIPERPLÁSICOS

Los pólipos hiperplásicos representan el segundo tipo de pólipo colónico más frecuente (12.3%); algunos investigadores consideran que son los más frecuentes.

En la serie de los autores de este capítulo dichos pólipos representaron el tercer tipo más frecuente, con 13.6%. Son los más comunes en pacientes jóvenes, pero su prevalencia también aumenta con la edad. Se localizan principalmente en el recto sigmoide. Normalmente son menores de 5 mm, pero pueden adquirir grandes dimensiones y tienden a ser sésiles. El diagnóstico se basa en la detección del aspecto serrado de la superficie y las células hiperplásicas de la base, pero la maduración celular es normal.[2,6,8]

PÓLIPOS INFLAMATORIOS

El grupo de pólipos inflamatorios está representado por los inflamatorios y los linfoides benignos. Estos últimos son solitarios o difusos, se localizan en el recto y son de pocos milímetros, aunque pueden llegar a medir varios centímetros. Están formados por folículos linfoides normales con centros germinales y mucosa generalmente intacta. La diferencia con los linfomas malignos es la ausencia de invasión a la *muscularis*.[2,6,8] En el Servicio de Cirugía de Colon y Recto, del Hospital de Especialidades, del Centro Médico Nacional "Siglo XXI", los pólipos inflamatorios fueron los segundos en cuanto a frecuencia (28.3%).

LIPOMAS

Los lipomas son lesiones benignas submucosas originadas de tejido graso maduro, cuya localización principal es el hemicolon derecho, en especial el ciego. Generalmente son asintomáticos; rara vez se presentan con hemorragia o intususcepción.[2,6]

LEIOMIOMAS

Los leiomiomas se originan del músculo liso; son pediculados o sésiles, de consistencia firme y redonda con bordes bien definidos. Su localización más frecuente es el recto.[2,6]

HAMARTOMAS

Los pólipos hamartomatosos incluyen los juveniles, el síndrome de Peutz–Jeghers, el síndrome Cronkhite–Canada y la enfermedad de Cowden. Se deben a una

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Figura 22–5. Pólipo hamartomatoso.

organización anormal del tejido. Los pólipos juveniles son más frecuentes en los menores de 10 años de edad y su principal localización es el recto; se pueden presentar con hemorragia rectal o prolapso. Por lo regular son pediculados de 1 a 2 cm y están compuestos de espacios quísticos dilatados llenos de moco (figura 22–5). Microscópicamente se caracterizan por glándulas con epitelio columnar y una lámina propia prominente infiltrada con células inflamatorias. Dentro del pólipo está ausente la *muscularis mucosae.*[2,6,8]

PÓLIPOS SERRADOS

Los pólipos serrados forman un grupo aparte, compuesto por tres variantes histológicas: adenoma serrado sésil, pólipos mixtos y adenoma serrado tradicional. Algunos autores han clasificado a los pólipos hiperplásicos dentro de los pólipos serrados. Los adenomas serrados sésiles son los más frecuentes, tienden a ser planos, su localización es en el colon proximal (75%), son grandes (64% mayores de 5 mm y 17% de más de 10 mm) y presentan un crecimiento lateral, con ligera atipia. Los pólipos mixtos tienen características hiperplásicas y adenomatosas, presentan zonas con displasia y zonas con aspecto de adenoma serrado sésil, y son los siguientes en frecuencia; se localizan principalmente en el colon proximal. Los adenomas serrados tradicionales son poco frecuentes (2% de los adenomas serrados), tienen características histológicas de los pólipos hiperplásicos y los adenomas serrados sésiles, pero con displasia por todo el pólipo; pueden tener histología tubular, tubulovellosa o vellosa, con pérdida de la orientación basal de

las criptas, así como desprendimiento de la *muscularis mucosae;* hasta 11% contienen áreas de carcinoma intramucoso, por lo que son precursores del cáncer colorrectal; tienen una localización distal. Si se incluye a los pólipos hiperplásicos dentro del grupo de los pólipos serrados, serían los más frecuentes (80 a 90%), los cuales no tienen displasia ni mutaciones que pudieran llevar a una transformación maligna. Los pólipos serrados tienen una vía propia para el desarrollo del cáncer colorrectal (secuencia pólipo serrado–carcinoma), con inestabilidad microsatelital, mutaciones del oncogén BRAF e inhibición de genes epigénicos mediante la hipermetilación. Los mayores de 1 cm y localización en el hemicolon derecho son factores de riesgo para desarrollo de cáncer colorrectal.[2,40–42]

Los pólipos serrados conllevan de 5 a 11% de riesgo de cáncer, independientemente del tamaño de la lesión, y son origen de 20% de los casos de cáncer colorrectal esporádico.[2,42]

LESIONES PLANAS

Las lesiones planas no son pólipos en el sentido estricto de la palabra. Pueden representar lesiones hiperplásicas, adenomatosas o hasta adenocarcinomas. Se observan como un cambio en la mucosa, con una superficie plana o redonda, combinado con una altura menor de la mitad del diámetro de la lesión. Su prevalencia va de 5.5 a 5.8% en pacientes que se encuentran en escrutinio para cáncer colorrectal, pero en general es de 6 a 9%.[43–46]

PÓLIPO MALIGNO

El pólipo maligno es una lesión cuyo aspecto macroscópico es como el de un adenoma benigno, pero histológicamente se detecta un carcinoma invasor (sobrepasa la *muscularis mucosae).* Su clasificación se ha establecido de acuerdo con el grado de invasión; así, Haggitty y col.[47] propusieron una clasificación en los pólipos pediculados con los siguientes niveles de invasión:

- Nivel 0: indica carcinoma in situ o carcinoma intramucoso.
- Nivel 1: invade a través de la *muscularis mucosae* hasta la submucosa, limitado a la cabeza del pólipo.
- Nivel 2: invade hasta el nivel del cuello.
- Nivel 3: invade hasta el pedículo del pólipo.
- Nivel 4: invade la pared del colon (figura 22–6).

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

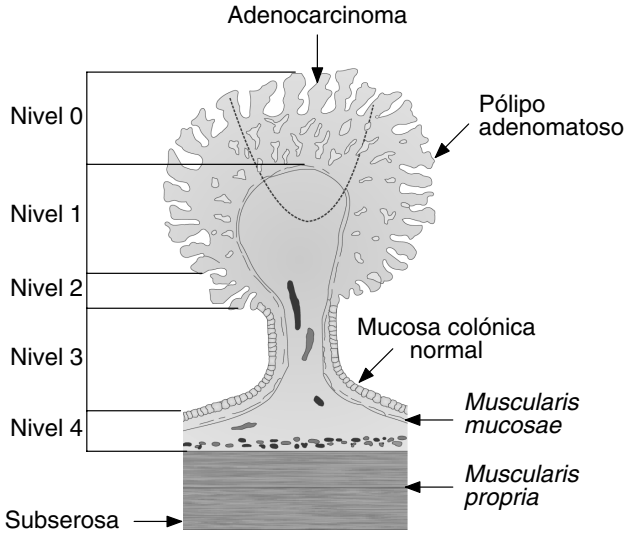


Figura 22–6. Clasificación de Haggit del adenocarcinoma en pólipo pediculado.

Esta clasificación no toma en cuenta los pólipos sésiles y tampoco el grado de invasión de la submucosa de la pared del colon, por lo que Kudo estableció otra clasificación,[48] dividiendo la submucosa en tercios:

- Sm1: invasión en el tercio superior.
- Sm2: tercio medio.
- Sm3: tercio interior (figura 22–7).

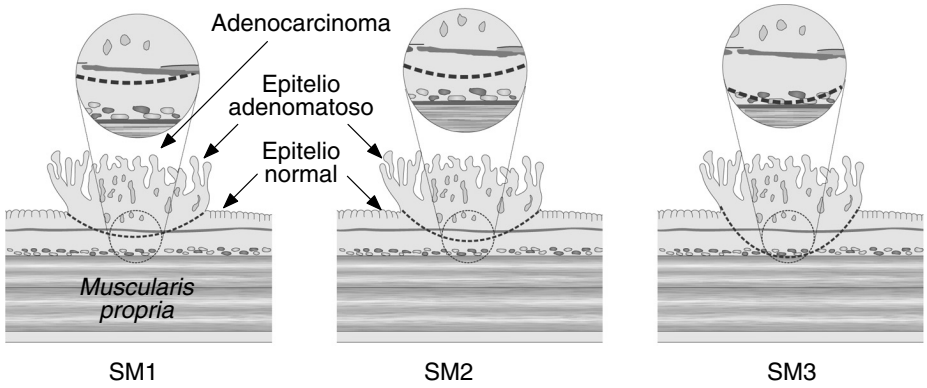


Figura 22–7. Clasificación Kudo de la penetración del adenocarcinoma en la submucosa en un pólipo sésil.

Por lo anterior, las lesiones sésiles se clasifican como Haggitt 4, debiendo establecer el grado de invasión de la submucosa. Las lesiones Haggitt 1, 2 y 3 tienen un riesgo menor de 1% de hacer metástasis; sin embargo, las Haggitt 4 o bien un Sm1 o Sm2 con histología no favorable (invasión linfovascular, poca diferenciación y margen positivo) tienen un riesgo de metástasis que va de 12 a 25%.[39]

Los pólipos pueden ser de alto y bajo riesgo, por su propensión a hacerse malignos. Entre los pólipos de bajo riesgo se encuentran los hiperplásicos; una excepción a dicha regla es el caso de la poliposis hiperplásica que se caracteriza por:

1. Por lo menos cinco pólipos hiperplásicos proximales al sigmoide, dos de los cuales son mayores de 1 cm.
2. Cualquier número de pólipos hiperplásicos proximales al sigmoide con familiares de primer grado con diagnóstico de poliposis hiperplásica.
3. Treinta o más pólipos hiperplásicos distribuidos en cualquier parte del colon o el recto.

Los pólipos hiperplásicos grandes presentan potencial para displasia y malignidad, porque pueden originar pólipos serrados. Los adenomas tubulares se consideran de bajo riesgo siempre y cuando sean uno o dos y su tamaño sea de menos de 1 cm, sin displasia de alto grado.[7,28]

La presencia de más de tres adenomas se considera de alto riesgo (riesgo de neoplasia subsecuente de 11.9% a los 5.5 años), así como de adenomas mayores de 1 cm (riesgo de neoplasia de 15.5% a los 5.5 años), adenomas con histología vellosa, adenomas con displasia de alto grado (riesgo de 16% a cinco años), pólipos malignos (riesgo de adenoma metacrónico con displasia de alto grado o cáncer de 35%), adenomas con localización proximal, adenomas sésiles resecados por segmentos (con riesgo de recurrencia local de 30%) y pacientes con antecedente familiar compatible con cáncer colorrectal no polipósico hereditario.[7]

DIAGNÓSTICO

Colonoscopia

El estudio de elección para los pólipos colónicos es la colonoscopia, ya que sirve para el diagnóstico y la terapéutica. Entre sus desventajas para ser utilizada como prueba de detección están la necesidad de preparación del colon, su naturaleza invasiva y que se requiere de sedación, riesgo de perforación (uno por cada 1 000 estudios), así como el riesgo de hemorragia.[7]

Es necesario realizar una colonoscopia de alta calidad para prevenir el desarrollo posterior de cáncer colorrectal; para lograr esto se deben cumplir los siguien-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

tes puntos de la *United States Multi Society Task Force on Colorectal Cancer* (USMTF):[49] adecuada preparación del colon con mínimo residuo fecal, alcanzar el ciego con buena visualización e incluir un tiempo mínimo de retiro de 6 a 10 min desde el ciego.[7,50] Barclay y col. demostraron que los que tardaron más de seis minutos durante el retiro del colonoscopio detectaron más lesiones en general (28.3 *vs.* 11.8%, $p < 0.001$) y más lesiones con características de neoplasia colorrectal avanzada (6.4 *vs.* 2.6%, $p = 0.005$).[3,51] De esta forma se reduce el riesgo de no visualizar los pólipos de 10 mm o mayores en 6 a 12% de los casos y de cáncer en 5%.

Otros estudios han calculado falsos negativos hasta en 22%, pero sólo de 2.1% en lesiones avanzadas. Los pólipos serrados pueden pasar inadvertidos durante la colonoscopia debido a sus características macroscópicas, con un color parecido a la mucosa normal, así como una forma plana.[3,7,41]

Los nuevos métodos colonoscópicos mejoran la detección de las lesiones premalignas de la mucosa colónica. La cromoendoscopia de alta magnificación, en la que se utiliza un colorante (como índigo carmín), resaltan las características de la superficie mucosa, lo que permite diferenciar una lesión neoplásica de una no neoplásica con una efectividad de 80 a 95%.[52] La colonoscopia con imagen de banda angosta (NBI) utiliza filtros de luz, resaltando las características de la mucosa, con una efectividad similar a la cromoendoscopia para diferenciar los pólipos neoplásicos de los no neoplásicos.[52] Una variedad de este último es la imagen multibanda (MBI), que utiliza programas de computadora para producir filtros de imágenes digitales con realce en las características de la mucosa colónica.[7] La colonoscopia con polipectomía ha disminuido la incidencia de cáncer colorrectal en 76 a 90%.

El estudio de sangre oculta en heces ha llevado a una reducción de 20% en la incidencia de cáncer colorrectal, mientras que con la rectosigmoidoscopia flexible la reducción es de 80%; ambos se atribuyen a una polipectomía mediante colonoscopia posterior.[7]

Durante la endoscopia es importante realizar la clasificación morfológica de las lesiones. Se puede utilizar la clasificación de París para las lesiones superficiales, que consiste en los siguientes grupos y subgrupos:

- Tipo I: lesión polipoide; se subdivide en:
  - Tipo Ip: es pediculada.
- Tipo Is sésil.
- Tipo II: lesión plana con tres variantes:
  - Tipo IIa: ligeramente elevada.
  - Tipo IIb: completamente plana.
  - Tipo IIc: ligeramente deprimida sin úlcera.
- Tipo III lesión cavitada con úlcera franca (figura 22–8).[53]

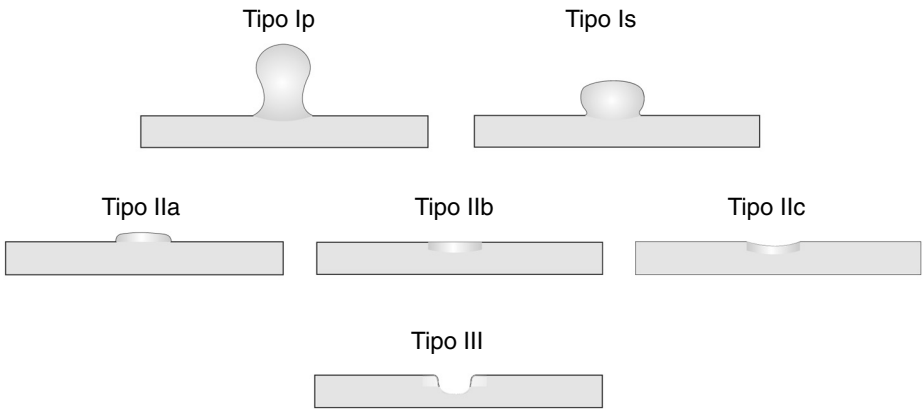


Figura 22–8. Clasificación de París. Modificada de: Participants in the Paris Workshop: the Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon. November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc* 2003;58 (Suppl 6): S3–S44.

Los estudios de alta resolución con gran amplificación, cromoendoscopia o imagen de banda angosta han permitido realizar el análisis de las características de la superficie de los diferentes pólipos. Es así como Kudo[54] estableció una clasificación del patrón de la superficie —posteriormente modificada por Kudo y Tsuruta—[55] que ayuda a determinar el tipo de lesión (neoplásica o no neoplásica) (figura 22–9):

- Tipo I: se caracteriza por un patrón de superficie con orificios circulares.
- Tipo II: muestra un patrón de orificios estelares.
- Tipo III_S: presenta orificios circulares más pequeños de lo normal.
- Tipo III_L: tiene orificios tubulares más grandes de lo normal.
- Tipo IV: presenta orificios ramificados.
- Tipo V_I: tiene orificios irregulares, mezclando los patrones del tipo III_S y el III_L.
- Tipo V_N: presenta un patrón no estructurado.

Los tipos I y II son lesiones no neoplásicas, cuyo tratamiento puede ser endoscópico o no llevarse a cabo ninguno; en cambio, a partir de las lesiones tipo III son neoplásicas y su tratamiento es endoscópico. Las lesiones tipo V pueden presentar invasión; su terapéutica debe ser endoscópica o quirúrgica.[56]

Es importante recalcar que el tamaño de las lesiones se debe basar en lo informado por el patólogo y no por el endoscopista, ya que es más fiable; los medios de fijación actuales no alteran las dimensiones del tejido.[57]

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

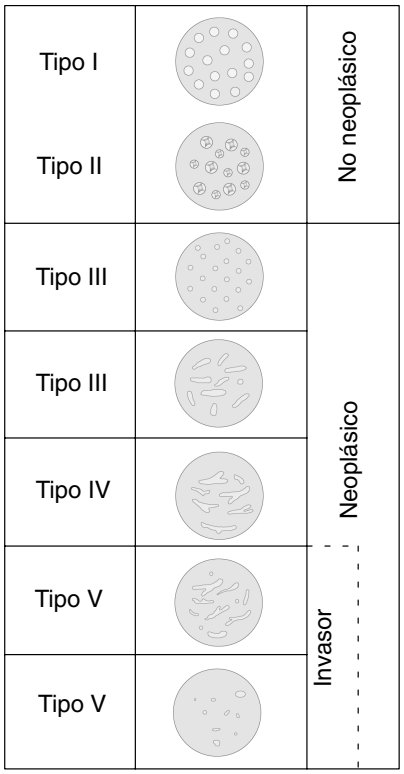


Figura 21–9. Clasificación de la superficie de los pólipos colónicos de acuerdo a Kudo y Tsuruta. Modificada de Tanaka S, Kaltenbach T, Chayama K, Soetikno R: High–magnification colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2006;64:604–613.

COLOGRAFÍA POR TOMOGRAFÍA

La colografía por tomografía computarizada o colonoscopia virtual es la modalidad más nueva para visualizar el colon, pero aún no se ha determinado su utilidad en los algoritmos de escrutinio para detectar cáncer colorrectal. Tiene una sensibilidad de 89% para revelar pólipos mayores de 6 mm. Sus limitantes son su alto costo y su menor efectividad con respecto a la colonoscopia.[7]

RECTOSIGMOIDOSCOPIA

La rectosigmoidoscopia flexible es de gran utilidad, pero su limitante principal

es su corto alcance, de 60 cm, lo cual puede dejar de detectar hasta 45.9% de las neoplasias avanzadas proximales al ángulo esplénico.[58]

Tratamiento

Todos los pólipos deben ser resecados o, por lo menos, estudiados mediante biopsia, porque la evaluación histológica es el único método diagnóstico. Se dispone de diversas técnicas endoscópicas para su resección:

- Pinza de biopsia, sea biopsia fría o biopsia caliente; esta última usa la energía térmica para su resección (con mayor riesgo de perforación).
- Asa de polipectomía, principalmente con el apoyo de electrocauterio.
- Resección segmentaria con asa de polipectomía.
- Infiltración submucosa para los pólipos planos y resección con asa de polipectomía.

Ante la sospecha de malignidad se recomienda el tatuaje de la zona con inyección de tinciones (p. ej., tinta china o verde de indocianina) para facilitar la revaloración endoscópica de la zona o su resección quirúrgica.[6]

La intervención quirúrgica para la resección de pólipos es poco frecuente en la actualidad. Hay varias técnicas, como la colectomía parcial, la colotomía con polipectomía o bien la resección mediante colonoscopia con apoyo quirúrgico. La mayor parte de las lesiones rectales se pueden resecar mediante endoscopia o un abordaje transanal, incluyendo la microcirugía transanal endoscópica.

Existen técnicas de abordaje posterior, como la de York–Mason y la de Kratzke.[6]

La resección oncológica para los pólipos malignos está indicada en los siguientes casos:

- Nivel Haggitt 4 con invasión Sm3.
- Pólipo maligno con un margen de resección menor de 2 mm.
- Evidencia de invasión vascular o linfática.
- Resección incompleta o incapacidad para valorar los márgenes.
- Lesión sésil con invasión Sm3.

El resto de los casos pueden ser tratados mediante resección endoscópica.[39]

Aún no existe un consenso para el tratamiento de los pólipos serrados, pero por su riesgo de transformación maligna se recomienda su resección con márgenes libres; en caso de displasia se debe valorar el seguimiento endoscópico a los dos a seis meses, así como la intervención quirúrgica.[42]

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Seguimiento

El seguimiento con colonoscopias se recomienda en quienes se detectó algún pólipo adenomatoso, debido a que el riesgo de presentar otro adenoma o cáncer colorrectal metacrónico es mayor que en la población sin adenomas (por un factor de 2 a 4).[25] En general el riesgo de desarrollar otro adenoma metacrónico posterior al retiro de un adenoma es de 5 a 10% por año.[59] La detección de un adenoma avanzado aumenta cinco veces el riesgo de cáncer colorrectal metacrónico, con respecto a la población que no presenta dichas lesiones.[60]

El seguimiento posterior a la polipectomía que se recomienda es el siguiente:

a. En los pólipos de bajo riesgo, como son los adenomas menores de 1 cm en número de uno a dos, llevar a cabo una colonoscopia de control cada 5 a 10 años.
b. Los pólipos con riesgo moderado, como los que tienen tres o cuatro adenomas, o un adenoma mayor de 1 cm, y los adenomas con características vellosas, se aconseja una colonoscopia de control a los tres años.
c. En los pólipos de alto riesgo, en el caso de más de cinco adenomas, o tres o más con uno mayor a 1cm, es conveniente la colonoscopia de control en 12 meses.[7,27]

En caso de adenomas resecados en segmentos se recomienda una colonoscopia de control en dos a tres meses;[27] en caso de antecedentes familiares de cáncer colorrectal no polipósico hereditario, se debe hacer una colonoscopia de control cada uno o dos años.[7]

Un estudio alemán demostró que el seguimiento adecuado posterior a la polipectomía previno la muerte secundaria a cáncer colorrectal en 84 a 94% de los casos, demostrándose que la colonoscopia de seguimiento es una herramienta útil en la prevención de cáncer colorrectal después de una polipectomía.[61]

Se recomienda suspender las colonoscopias de escrutinio a los 75 años de edad, dependiendo del riesgo de cáncer y los procesos patológicos concomitantes, y también en cualquier paciente con presencia de enfermedad concomitante, cuya expectativa de vida sea menor de 10 años.[27]

Existen factores que pueden aumentar el riesgo de recurrencia de neoplasia subsecuente posterior a la polipectomía, como la presencia de más de tres adenomas en la colonoscopia inicial, el adenoma mayor de 1 cm, el adenoma de tipo velloso, el adenoma con displasia de alto grado y el pólipo maligno.[7,9] Una resección incompleta de las lesiones sésiles o una resección segmentaria inadecuada aumentan la recurrencia temprana y la incidencia de cáncer colorrectal metacrónico. Hasta 25% del cáncer colorrectal de intervalo (entre colonoscopia y colonoscopia) se debe a una polipectomía incompleta.[7]

PROFILAXIS

Los estudios prospectivos aleatorizados han demostrado que el ácido acetilsalicílico disminuye la incidencia de pólipos colorrectales; esto se observa con su uso prolongado en las dosis más altas; sin embargo, no se ha logrado establecer la dosis ideal para tal efecto, lo que ha limitado su recomendación como preventivo de cáncer colorrectal, además de sus efectos secundarios.[62] Los suplementos de calcio tienen un efecto protector moderado, pero no se dispone de evidencia suficiente para recomendar su consumo general para prevenir el cáncer colorrectal.[63]

REFERENCIAS

1. **Grahn SW, Varma MG:** Factors that increase risk of colon polyps. *Clin Colon Rectal Surg* 2008;21:247–255.
2. **Borst MJ, Margolin DA:** Polyp growth and polyp–cancer sequence. *Clin Colon Rectal Surg* 2002;15: 97–103.
3. **Morini S, Hassan C, Zullo A *et al.:*** Detection of colonic polyps according to insertion/withdrawal phases of colonoscopy. *Int J Colorectal Dis* 2009;24:527–530.
4. **Haggar F, Boushey R:** Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Clin Colon Rectal Surg* 2009;22:191–197.
5. **Calva D, Howe J:** Hamartomatous polyposis syndromes. *Surg Clin N Am* 2008;88:779–817.
6. **Hellinger M:** Polyp histology and management. *Clin Colon Rectal Surg* 2002;15:139–144.
7. **Buie WD, MacLean AR:** Polyp Surveillance. *Clin Colon Rectal Surg* 2008;21:237–246.
8. **Khan A, Shrier I, Gordon P:** The changed histologic paradigm of colorectal polyps. *Surg Endosc* 2002;16:436–440.
9. **Catanzaro A, Chak A, Reynolds H:** Colon polyp surveillance. *Clin Colon Rectal Surg* 2002;15:131–137.
10. **Shinya H, Wolff WI:** Morphology, anatomic distribution and cancer potential of colonic polyps. *Ann Surg* 1979;190:679–683.
11. **Gillespie PE, Chambers TJ, Chan KW, Doronzo F, Morson BC *et al.:*** Colonic adenomas–a colonoscopy survey. *Gut* 1979;20:240–245.
12. **Clark J, Collan Y, Eide T, Esteve J, Ewen S *et al.:*** Prevalence of polyps in an autopsy series from areas with varying incidence of large–bowel cancer. *Int J Cancer* 1985;36:179–186.
13. **Chu DZJ, Giacco G, Martin RG, Guinee VF:** The significance of synchronous carcinoma and polyps in the colon and rectum. *Cancer* 1986;57:445–450.
14. **O'Brien MJ, Winawer SJ, Zauber AG, Gottlieb LS, Sternberg SS *et al.:*** The National Polyp Study. Patient and polyp characteristics associated with high–grade dysplasia in colorectal adenomas. *Gastroenterology* 1990;98:371–379.
15. **O'Brien MJ, O'Keane JC, Zauber A, Gottlieb LS, Winawer SJ:** Precursors of colorectal carcinoma, biopsy and biologic markers. *Cancer* 1992;70:1317–1327.
16. **Wong W, Mandir N, Goodlad R *et al.:*** Histogenesis of human colorectal adenomas and hiperplastic polyps: the role of cell proliferation and crypt fission. *Gut* 2002;50:212–217.
17. **Eide TJ:** Remnants of adenomas in colorrectal carcinomas. Cancer 1983;51:1866–1872.
18. **Morson BC:** Factors influencing the prognosis of early cancer of the rectum. *Proc R Soc Med* 1966;59:607–608.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

19. **Colacchio TA, Forde KA, Scantlebury VP:** Endoscopic polypectomy: inadequate treatment for invasive colorectal carcinoma. *Ann Surg* 1981;194:704–707.
20. **Cranley JP, Petras RE, Carey WD, Paradis K, Sivak MV:** When is endoscopic polypectomy adequate therapy for colonic polyps containing invasive carcinoma? *Gastroenterology* 1986;91:419–427.
21. **Knoernschild HE:** Growth rate and malignant potential of colonic polyps: early results. *Surg Forum* 1963;14:137–138.
22. **Stryker SJ, Wolff BG, Culp CE, Libbe SD, Ilstrup DM *et al.:*** Natural history of untreated colonic polyps. *Gastroenterology* 1987;93:1009–1013.
23. **Hoff G, Foerster A, Vatn MH, Sauar J, Larsen S:** Epidemiology of polyps in the rectum and colon. Recovery and evaluation of unresected polyps 2 years after detection. *Scand J Gastroenterol* 1986;2:853–862.
24. **Bersentes K, Fennerty MB, Sampliner RE, Garewal HS:** Lack of spontaneous regression of tubular adenomas in two years of follow–up. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1117–1120.
25. **Levine JS, Ahnen DJ:** Adenomatous polyps of the colon. *N Engl J Med* 2006;355:2551–2557.
26. **Muto T, Bussey HJR, Morson BC:** The evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer* 1975;36:2251–2270.
27. **Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ, Dunlop MG, Thomas HJW *et al.:*** Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). *Gut* 2010;59:666–690.
28. **Leitzmann M, Flood A, Ferrucci L *et al.:*** Adiposity in relation to colorectal adenomas and hyperplastic polyps in women. *Cancer Causes Control* 2009;20:1497–1507.
29. **Paskett E, Reeve K, Pineau B *et al.:*** The association between cigarette smoking and colorectal polyp recurrence (United States). *Cancer Causes Control* 2005;16:1023–1033.
30. **Zampino M, Labianca R, Beretta G *et al.:*** Rectal cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009; 70:160–182.
31. **Maurs–Szojda MM, Terhaarsive Droste JS, Kuik DJ, Mulder CJJ, Felt–Bersma RJF:** Diverticulosis and diverticulitis form no risk for polyps and colorectal neoplasia in 4 241 colonoscopies. *Int J Colorectal Dis* 2008;23:979–984.
32. **Paspatis GA, Papanikolaou N, Zois E, Michalodimitrakis E:** Prevalence of polyps and diverticulosis of the large bowel in the Cretan population. *Int J Colorectal Dis* 2001;16: 257–261.
33. **Jakman RJ, Mayo CW:** The adenoma–carcinoma sequence in cancer of the colon. *Surg Gynecol Obstet* 1951;93:327–330.
34. **Fearon ER, Vogelstein B:** A genetic model for colorectal tumorogenesis. *Cell* 1990;61: 759–767.
35. **Navaratnam RM, Chowaniec J, Winslet MC:** The molecular biology of colorectal cancer development and the associated genetic events. *Ann R Coll Surg Engl* 1999;81:312–319.
36. **Leslie A, Carey FA, Pratt NR, Steele RJC:** The colorectal adenoma–carcinoma sequence. *Br J Surg* 2002;89:845–860.
37. **Fearnhead NS, Britton MP, Bodmer WF:** The ABC of APC. *Hum Mol Genet* 2001;10: 721–733.
38. **Powell SM, Zilz N, Beazer–Barclay Y, Bryan TM, Hamilton SR *et al.:*** APC mutations occur early during colorectal tumorigenesis. *Nature* 1992;359:235–237.
39. **Ramírez M, Schierling S, Papaconstantinou H *et al.:*** Management of the malignant polyp. *Clin Colon Rectal Surg* 2008;21:286–290.
40. **Konda A, Duffy M:** Surveillance of patients at increased risk of colon cancer: inflamma-

tory bowel disease and other conditions. *Gastroenterol Clin N Am* 2008;37:191–213.
41. **Groff R, Nash R, Ahnen D:** Significance of serrated polyps of the colon. *Curr Gastroenterol Rep* 2008;10:490–498.
42. **Bauer V, Papaconstantinou H:** Management of serrated adenomas and hyperplastic polyps. *Clin Colon Rectal Surg* 2008;21:273–279.
43. **Kim J, Rami P, O'Toole J *et al.:*** Extent of prevalence and size of flat neoplasms in a heterogeneous population undergoing routine colorectal cancer screening. *Colorectal Dis* 2010; 12:471–476.
44. **Soetikno RM, Kaltenbach T, Rpuse RV *et al.:*** Prevalence of nonpolypoid (flat and depressed) colorectal neoplasms in asymptomatic and symptomatic adults. *JAMA* 2008;299: 1027–1035.
45. **Hurlstone D, Cross S, Adam I *et al.:*** A prospective clinicopathological and endoscopic evaluation of flat and depressed colorectal lesions in the United Kingdom. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2543–2549.
46. **Muto T, Kamiya J, Sawada T *et al.:*** Morphogenesis of human colonic cancer. *Dis Colon Rectum* 1983;26:257–262.
47. **Atkin WS, Morson BC, Cuzick J:** Long–term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. *N Engl J Med* 1992;326:658–662.
48. **Kudo S:** Endoscopic mucosal resection of flat and depressed types of early colorectal cancer. *Endoscopy* 1993;25:455–461.
49. **Rex DK, Bond JH, Winawer S, Levin TR, Burt RW *et al.:*** Quality in the technical performance of colonoscopy and the continuous quality improvement process for colonoscopy: recommendations of the U.S. Multi–Society Task Force on Colorectal Cancer. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1296–1308.
50. **Rex DK, Bond JH, Winawer S *et al.:*** Quality in the technical performance of colonoscopy and the continuous quality improvement process for colonoscopy: recommendations of the U. S. Multi–Society Task Force on Colorectal Cancer. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1296–1308.
51. **Barclay RL, Vicari JJ, Doughty AS, Johanson JF, Green RJ:** Colonoscopic withdrawal times and adenoma detection during screening colonoscopy. *N Engl J Med* 2006;355:2533–2541.
52. **Chun–Chao C, Ching–Ruey H, Norng–Yuan L, Chia–Lang F, Cheng T *et al.:*** Comparative study of conventional colonoscopy, magnifying chromoendoscopy, and magnifying narrow–band imaging systems in the differential diagnosis of small colonic polyps between trainee and experienced endoscopist. *Int J Colorectal Dis* 2009;24:1413–1419.
53. Participants in the Paris Workshop: The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon. November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc* 2003;58(6)(Suppl):S3–44.
54. **Kudo S, Hirota S, Nakajima T *et al.:*** Colorectal tumours and pit pattern. *J Clin Pathol* 1994;47:880–885.
55. **Imai Y, Kudo S, Tsuruta O *et al.:*** Problems and clinical significance of V type pit pattern diagnosis: report on round–table consensus meeting (in Japanese). *Early Colorectal Cancer* 2001;5:595–613.
56. **Tanaka S, Kaltenbach T, Chayama K, Soetikno R:** High–magnification colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2006;64:604–613.
57. **Moug S, Vernall N, Saldanha J *et al.:*** Endoscopists$ estimation of size should not determine surveillance of colonic polyps. *Colorectal Dis* 2010;12:646–650.
58. **Kang MS, Park D, Jeen YT *et al.:*** Clinical significance of distal colon polyps for predic-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

tion of an advanced proximal neoplasm: the KASID prospective multicenter study. *Int J Colorectal Dis* 2008;32:171–176.

59. **Winawer SJ, Zauber AG, Fletcher RH *et al.:*** Guidelines for colonoscopy surveillance after polypectomy: a consensus update by the US Multi–Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society. *Gastroenterology* 2006;130:1872–1885.
60. **Atkin WS, Morson BC, Cuzick J:** Long–term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. *N Engl J Med* 1992;326:658–62.
61. **Becker F, Nusko G. Welke J, Hahn E *et al.:*** Follow–up after colorectal polypectomy: a benefit–risk analysis of German surveillance recommendations. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22:929–939.
62. **Lynch P:** The role of aspirin in the prevention of polyp recurrence: what is the right dose? *Current Colorectal Cancer Reports* 2007;3:24–28.
63. **Weingarten MAMA, Zalmanovici A, Yaphe J:** Dietary calcium supplementation for preventing colorectal cancer and adenomatous polyps. *Cochrane Database System Rev* 2008; 4:1–19.

23

Hemorragia subaracnoidea

Miguel Abdo Toro, Eduardo Magallón Barajas,
Gerardo Guinto Balanzar

INTRODUCCIÓN

La hemorragia subaracnoidea (HSA) es la extravasación de sangre hacia el espacio subaracnoideo, que se localiza entre la piamadre y la aracnoides, y es causada por la rotura de un vaso sanguíneo. Por esta razón, en su origen, la hemorragia es extraparenquimatosa, pero en ocasiones se puede extender hacia el parénquima cerebral o los ventrículos cerebrales, o a ambos.[1,3]

La hemorragia subaracnoidea ocurre en varios contextos. El más frecuente es el que sigue al traumatismo craneoencefálico; sin embargo, este capítulo sólo se enfoca en la hemorragia subaracnoidea espontánea o no traumática.

La HSA da cuenta de 8 a 10% de todos los eventos vasculares cerebrales.[1,9,14] Tiene una incidencia estimada de 6 a 16 casos por cada 100 000 habitantes/año, representando una entidad devastadora que se asocia a una alta morbimortalidad. Se calcula que aproximadamente 15% de los pacientes que presentan una HSA fallecen antes de llegar al hospital y que la tasa de mortalidad hospitalaria oscila alrededor de 50%. Hasta 30% de los sobrevivientes sufren una discapacidad de moderada a grave y 66% no pueden recuperar su misma calidad de vida.

CAUSAS

La rotura de un aneurisma cerebral abarca 85% de las hemorragias subaracnoideas espontáneas. Otras causas menos frecuentes son las malformaciones vascu-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 23–1. Causas de hemorragia subaracnoidea

Traumatismo craneoencefálico
Aneurisma cerebral roto
Malformaciones arteriovenosas cerebrales y espinales
Hemorragia subaracnoidea perimesencefálica idiopática
Disección arterial intracraneal
Uso de anfetaminas, cocaína o derivados
Apoplejía hipofisaria
Vasculitis del sistema nervioso central
Trastornos de la coagulación
Neoplasias primarias o metastásicas

lares (6 a 8%), las apoplejías tumorales y los trastornos de la coagulación.[2,15] Sin embargo, las causas pueden ser múltiples; las más frecuentes se muestran en el cuadro 23–1.

Las arterias del cerebro, a diferencia de las de otros órganos, tienen la peculiaridad de carecer de la lámina elástica externa, por lo que sus principales elementos de resistencia son la capa media y la elástica interna. Los aneurismas cerebrales son lesiones usualmente adquiridas que se presentan muy a menudo en las arterias de la base del cerebro en en torno al polígono de Willis, especialmente en los puntos de bifurcación arterial. Los precursores de los aneurismas son pequeñas herniaciones a través de defectos de la capa media de las arterias.[14] Estos defectos tienden a expandirse como resultado de la presión hidrostática del flujo sanguíneo pulsátil y a la turbulencia del flujo sanguíneo. Un aneurisma maduro no tiene capa media, que es reemplazada por tejido conectivo, y la capa lámina elástica está ausente o muy disminuida.

Aunque la base molecular no se conozca, hay bastantes indicios de la participación de factores genéticos en la formación de los aneurismas. Entre 2 y 5% de la población general es portadora de un aneurisma cerebral; el riesgo estimado de rotura es de 1% anual.

Factores de riesgo

El riesgo de ser portador de un aneurisma es entre tres y cuatro veces mayor en los familiares de primer grado de un paciente con aneurisma. La incidencia es más alta en los individuos de raza negra y los japoneses.[3,4] Otros factores de riesgo bien establecidos para la rotura de un aneurisma son el tabaquismo, el consumo excesivo de alcohol y la hipertensión arterial. También se asocian enfermedades del tejido conectivo, como la de Ehlers–Danlos y la renal poliquística autosómica.

La localización de estos aneurismas dentro del espacio subaracnoideo explica la diseminación hacia las cisternas basales, aunque pueden ocurrir hemorragias intracerebrales, hemorragias intraventriculares o hematomas subdurales, los cuales son más raros.[3,5]

De 80 a 90% de los aneurismas ocurren en la circulación anterior, en especial en la arteria carótida interna en el origen de la arteria comunicante posterior, la arteria comunicante anterior y la bifurcación de la arteria cerebral media.

En la circulación posterior ocurren en aproximadamente 10 a 20% de los casos; las localizaciones más comunes son la bifurcación de la arteria basilar y la arteria vertebral en el origen de la arteria cerebelosa posteroinferior.

La probabilidad de rotura de un aneurisma se relaciona con la tensión en la pared del mismo. La ley de Laplace establece que la tensión es determinada por el radio del aneurisma y el gradiente de presión a través de su pared. Por lo anterior, la probabilidad de rotura se relaciona directamente con el tamaño del aneurisma. Los aneurismas con un diámetro de 5 mm o menos tienen un riesgo de rotura de 2%, mientras que 40% de los que tienen un diámetro de 6 a 10 mm se diagnostican cuando ya se rompieron.

Algunos aneurismas pueden adquirir un tamaño mucho mayor; cuando miden más de 2.5 cm se denominan "gigantes". Estos aneurismas pueden tener trombos intraluminales en diferentes estadios evolutivos y su pared se refuerza por una actividad fibroblástica que organiza los trombos murales que se endotelizan; por lo anterior, estos aneurismas se presentan más a menudo por su efecto de masa que por hemorragia subaracnoidea.

CUADRO CLÍNICO

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La presentación clínica de la rotura de un aneurisma depende del origen, la localización y la intensidad de la hemorragia, así como de los eventos asociados que ocasionan hipertensión intracraneal, como son la hidrocefalia o el hematoma parenquimatoso.

La tríada clásica consiste en cefalea, meningismo y vómitos, aunque pueden presentarse otros síntomas. La cefalea holocraneal grave y súbita es el principal síntoma inicial de una HSA; los pacientes la refieren como la "peor cefalea de su vida" y habitualmente es continua durante una o dos semanas; por lo general se acompaña de náuseas, vómito, fotofobia o fonofobia.[14] Hay que diferenciarla de la cefalea centinela, que es un tipo de cefalea también intensa y súbita que precede a la rotura de un aneurisma cerebral, inclusive por varios días, que se explica por la expansión del aneurisma o por hemorragias locales menores; es por ello que la tomografía y la punción lumbar dan resultados negativos.

Cuadro 23–2. Clasificación de Hunt y Hess para la gravedad de la hemorragia subaracnoidea

Grado 1: asintomático o cefalea leve
Grado 2: cefalea de moderada a intensa, rigidez de nuca, sin otro déficit neurológico que parálisis de nervios craneales
Grado 3: alteración moderada del estado de alerta (confusión o letargo), déficit neurológico focal moderado
Grado 4: estupor y hemiparesia
Grado 5: coma y rigidez de descerebración

Las enfermedades sistémicas, como la hipertensión arterial, la diabetes, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el vasoespasmo grave por angiografía, incrementan una categoría, por lo que empeoran el pronóstico.

Los datos de irritación meníngea, como la rigidez de nuca y los signos de Kerning y de Brudzinski, son frecuentes; pueden tardar entre 3 y 12 h en aparecer o no hacerlo en los pacientes en coma profundo o en aquellos con hemorragias pequeñas.

La pérdida transitoria de la conciencia y la presencia de crisis convulsivas se pueden manifestar en el momento de la hemorragia. La alteración del estado de alerta es frecuente, pudiendo oscilar entre confusión, somnolencia, estupor y coma profundo. Estos datos son importantes porque establecen la gravedad y el pronóstico.

Desde el punto de vista clínico, hay varias escalas de gradación de la hemorragia subaracnoidea (cuadros 23–2 y 23–3).

La exploración oftalmológica también es importante, porque se estima que entre 10 y 40% de los pacientes con hemorragia subaracnoidea presentan algún tipo de hemorragia intraocular, sea retiniana, subhialoidea (prerretiniana) o vítrea. La presencia de hemorragia vítrea asociada a hemorragia subaracnoidea se conoce como síndrome de Terson.

En algunos casos puede haber signos neurológicos, que pueden orientar a conocer la arteria que originó la hemorragia, debido a que los nervios craneales atraviesan las cisternas basales en proximidad a las arterias del polígono de Willis y sus ramas hacen que éstos sean susceptibles a lesiones. La lesión más común es

Cuadro 23–3. Escala de la *World Federation of Neurosurgical Societies*

Grado 1: ECG 15, y sin déficit motor
Grado 2: ECG de 13 a 14, sin déficit motor
Grado 3: ECG de 13 a 14, con déficit motor
Grado 4: ECG de 7 a 12, con o sin déficit motor
Grado 5: ECG de 3 a 6, con o sin déficit motor

ECG: escala de coma de Glasgow.

la parálisis del III nervio craneal producida por aneurismas de la arteria comunicante posterior; los aneurismas de la carótida cavernosa también pueden afectar otros nervios oculomotores. La presencia de abulia y debilidad en ambas extremidades inferiores sugiere afección bifrontal medial en aneurismas de la arteria comunicante anterior. La presencia de afasia o hemiparesia sugiere aneurismas de la arteria cerebral media. La lesión del VI nervio craneal y la presencia de ataxia u otros datos cerebelosos sugieren aneurismas de circulación posterior.[11,13]

Cerca de 30 a 40% de los pacientes se encuentran dormidos en el momento de sufrir la hemorragia subaracnoidea, mientras que entre 60 y 70% de los pacientes tienen el antecedente de algún esfuerzo físico, como la defecación o el coito, en el momento de presentar la hemorragia subaracnoidea. No se ha demostrado fehacientemente una relación directa entre el incremento en la actividad física y el aumento de riesgo de HSA.

Manifestaciones no neurológicas

En la hemorragia subaracnoidea, especialmente la que se asocia a hipertensión intracraneal, se pueden desarrollar una serie de manifestaciones sistémicas, que incluyen hiperglucemia, leucocitosis (asociada al desarrollo de vasoespasmo cerebral), disminución de la osmolaridad sérica secundaria a hiponatremia, que se relaciona con la secreción inadecuada de hormona antidiurética, y síndrome cerebral perdedor de sal.[3] También es frecuente encontrar alteraciones cardiovasculares, como hipertensión arterial, disfunción ventricular izquierda (confirmada mediante ecocardiografía) y alteraciones del electrocardiograma (intervalo Q–T prolongado, elevación del segmento S–T, inversión de ondas T y aparición de ondas U), hallazgos similares a los encontrados en el infarto agudo del miocardio. Asimismo, en algunos pacientes es usual el desarrollo de arritmias cardiacas.

Otra complicación es el edema pulmonar neurogénico posterior a una alteración neurovegetativa secundaria a la liberación muy incrementada de catecolaminas y, por tanto, del tono simpático, que aumenta la permeabilidad capilar pulmonar. Igual que en cualquier paciente encamado, existe el riesgo de trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar. El riesgo de neumonía también es alto en estos pacientes.

DIAGNÓSTICO

En todo paciente con cefalea intensa de inicio súbito, en especial si se acompaña de otras manifestaciones neurológicas, se debe sospechar una hemorragia subaracnoidea; sin embargo, no hay un dato clínico que permita diagnosticarla con precisión, por lo que son necesarios los estudios complementarios.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 23–4. Escala de Fisher

Grado	Descripción
1	Sangre no detectable
2	Depósito difuso de sangre o depósito detectado en cortes verticales menor de 1 mm
3	Un coágulo localizado y detectado en más de un corte vertical de 1 mm
4	Sangre localizada intracerebral o intraventricular, con o sin HSA difusa

HSA: hemorragia subaracnoidea.

La tomografía simple de cráneo es el estudio de elección para el diagnóstico inicial de hemorragia subaracnoidea.[2,8] Su capacidad se detección depende de la cantidad de sangre extravasada, de el tiempo transcurrido entre el sangrado y de la realización del estudio. La cantidad de sangre se puede valorar mediante la escala de Fisher (cuadro 23–4). La presencia de más sangre en las cisternas (Fisher III) en contacto con arterias de la base se ha asociado con mayor riesgo de vasoespasmo (figura 23–1). La sensibilidad de la tomografía computarizada (TAC) para detectar la hemorragia es de alrededor de 95% cuando el estudio es reciente, pero disminuye la sensibilidad cuanto más se tarde en realizar el estudio; al segundo día la sensibilidad es de 76% y de sólo 50% a los cinco días de ocurrida la hemorragia. La TAC puede orientar hacia la localización del aneurisma roto, debido a que la mayor cantidad de sangre se acumula en la cisterna más cercana; una hemorragia intraventricular sugiere un aneurisma de la arteria comunicante anterior, debido a su cercanía con la lámina terminal. Además, la TAC simple ayuda

Figura 23–1. Tomografía simple de cráneo que muestra la presencia de sangre diseminada en prácticamente todas las cisternas de la base; corresponde a una hemorragia subaracnoidea Fisher III.

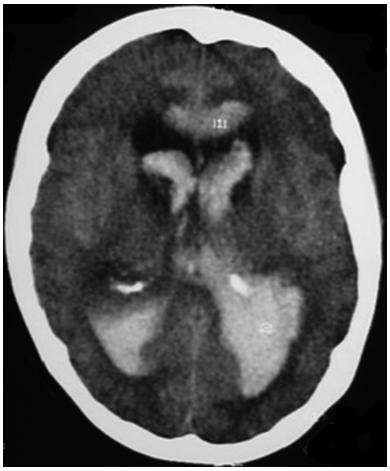


Figura 23–2. Tomografía simple de cráneo que muestra una hemorragia subaracnoidea Fisher IV. La sangre se encuentra en las cavidades ventriculares y se asocia a hidrocefalia.

a detectar otras complicaciones asociadas, como son la hidrocefalia y la presencia de un hematoma parenquimatoso o intraventricular (figura 23–2).

Cuando la tomografía de cráneo es negativa pero la sospecha de hemorragia subaracnoidea es alta, o cuando no es posible disponer de un estudio de tomografía, se recomienda realizar una punción lumbar diagnóstica. La presencia de sangre en el líquido cefalorraquídeo se considera diagnóstica de hemorragia subaracnoidea; no obstante, ante la posibilidad de que el procedimiento de punción pudiera ser traumático, se debe realizar la prueba de los tres tubos, en la que la disminución progresiva de la coloración rojiza en los tubos indica una punción traumática.

Otro método se basa en el hecho de que los eritrocitos experimentan lisis a partir de las dos horas que se extravasan hacia el líquido cefalorraquídeo y luego liberan pigmentos; por ello, al centrifugar el sobrenadante de líquido cefalorraquídeo (LCR), aparece con xantocromía, que puede ser evidente objetivamente por el examinador o mediante un estudio de espectrofotometría. Si la sangre es reciente (traumática) no tiene el tiempo de ocasionar dicha xantocromía.[2,3]

Una vez realizado el diagnóstico de hemorragia subaracnoidea es necesario hacer estudios paraclínicos encaminados a determinar la causa que la motivó. El estudio de elección es la panangiografía cerebral, que permite identificar el aneurisma o malformación vascular, así como definir su tamaño, localización y relaciones anatómicas, los cuales son muy importantes para establecer el tratamiento (figura 23–3).

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Figura 23-3. Angiografía cerebral que muestra la presencia de una dilatación aneurismática en la bifurcación de la arteria cerebral media izquierda (flecha).

En la actualidad se dispone de otras técnicas de neuroimagen para el diagnóstico de aneurismas y malformaciones vasculares, como la angiotomografía (angio-TAC) o la angiorresonancia magnética, las cuales tienen una menor sensibilidad que la angiografía cerebral, especialmente en la detección de aneurismas pequeños, pero tienen la gran ventaja de ser procedimientos no invasivos. Otra ventaja es que la angio-TAC es un estudio rápido que se puede realizar inmediatamente después de hacer una TAC simple; la angiorresonancia magnética tiene la ventaja de que no requiere contraste ni radiación, pero es poco útil en pacientes inquietos o hemodinámicamente inestables.

TRATAMIENTO

Medidas generales

La atención inicial de los pacientes con hemorragia subaracnoidea se debe centrar en su estabilización: permeabilidad de la vía aérea, respiración efectiva y estado circulatorio adecuado (el ABC de la reanimación cardiopulmonar). De preferencia todos los pacientes con hemorragia subaracnoidea deben ser tratados en la unidad de cuidados intensivos.[4-6]

Se debe realizar la intubación orotraqueal en pacientes en coma, con disminución del estado de alerta y con hipertensión intracraneal. Se debe obtener una bue-

na vía intravenosa (considerando la colocación de catéter venoso central); el monitoreo debe incluir vigilancia cardiaca continua, oximetría, medición continua de la presión arterial y cuantificación de la orina mediante una sonda urinaria.

La presión arterial debe estar bajo un control estricto. Las recomendaciones actuales promueven el uso de antihipertensivos cuando la presión arterial media excede los 130 mmHg. Para esto se eligen los betabloqueadores o los bloqueadores de los canales del calcio, debido a que no aumentan la presión intracraneal.

Los pacientes que muestran datos de hipertensión intracraneal deben ser intubados; se debe evitar la hiperventilación prolongada, dado que puede potenciar el vasoespasmo y la isquemia.

En casos más graves se pueden utilizar agentes osmóticos, como el manitol, que cuando se administra en bolos disminuye la presión intracraneal, o los diuréticos de asa. La administración de esteroides es controvertida, por lo que su uso debe ser individualizado.

Se debe procurar un estado de hidratación adecuado y evitar la deshidratación o la hipovolemia, para prevenir complicaciones isquémicas secundarias a vasoespasmo.

El uso de sedantes debe ser cauteloso para no enmascarar o dificultar la exploración neurológica. También se utilizan analgésicos de corta acción, que no ocasionen sedación.

Se recomienda que los pacientes con hemorragia subaracnoidea tengan reposo absoluto en una habitación tranquila.

Hay que administrar laxantes para evitar que el paciente haga esfuerzos en el momento de la defecación. El uso de anticonvulsivos profilácticos está indicado.

COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS DE LA HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA Y SU MANEJO

Los pacientes que sobreviven al evento de la hemorragia inicial pueden presentar otras complicaciones que ponen en peligro su vida:[13,14]

Resangrado

La hemorragia recurrente representa una grave consecuencia, con una mortalidad que asciende hasta 70%. El mayor riesgo de resangrado se presenta el primer día, con 4%; del segundo al decimotercero días es de 1.5% al día, haciendo un acumulado de entre 15 y 20% a las dos semanas. Existe un riesgo de sangrado de 50% antes de los seis meses de la primera hemorragia; después de ese lapso se estabiliza el riesgo a 3% anual.[10]

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La estrategia para evitar esta complicación es la exclusión temprana del aneurisma, como se comenta más adelante.

Vasoespasmo

El vasoespasmo es una complicación mediata de la hemorragia subaracnoidea, que ocasiona isquemia secundaria con manifestaciones clínicas en 40 a 50% de los pacientes (vasoespasmo clínico). Sin embargo, se ha detectado vasoespasmo angiográfico en cerca de 70% de los pacientes.[4,7,12]

La característica del vasoespasmo consiste en un estrechamiento de las arterias de la base del cerebro debido a la contracción de las células de músculo liso vascular. Aunque la fisiopatología de este espasmo no está totalmente definida, se ha relacionado con la presencia de sangre y con sus productos de degradación (especialmente oxihemoglobina) en el espacio subaracnoideo, por donde transcurren las arterias de la base del cerebro. La oxihemoglobina también se ha involucrado en la producción de aniones superóxido y otros radicales libres, que producen una peroxidación lipídica que induce vasoespasmo. Por lo anterior, una cantidad mayor de sangre en las cisternas (Fisher III), de acuerdo con la escala de gradación por tomografía, se ha asociado con un índice más alto de vasoespasmo. Este último inicia entre el tercero y quinto días posteriores a la HSA, con un punto máximo entre el quinto y decimocuarto día. El vasoespasmo implica un deterioro en la autorregulación cerebral que puede progresar hacia isquemia e infarto cerebral. En muchas ocasiones el territorio arterial afectado no se relaciona con la localización del aneurisma roto. Algunos factores de riesgo para vasoespasmo son un mayor volumen de sangre en el espacio subaracnoideo, una mayor gradación clínica de gravedad, el sexo femenino, los antecedentes de tabaquismo, la hidrocefalia y el incremento de la presión intracraneal.

Se debe sospechar vasoespasmo en un paciente que inicia con focalización neurológica (afasia, hemiparesia), incremento de la cefalea, rigidez de nuca o fiebre, y mayor confusión o somnolencia. Para descartar otras causas de deterioro (p. ej., hidrocefalia, resangrado, trastornos electrolíticos y crisis convulsivas) se deben realizar tomografía y estudio de electrólitos séricos.

La confirmación de vasoespasmo se puede hacer mediante métodos invasivos, como la panangiografía cerebral, o no invasivos, como el Doppler transcraneal, el cual permite detectar el aumento de las velocidades del flujo sanguíneo cerebral.

Las velocidades de flujo mayores de 200 cm/seg indican un diagnóstico de vasoespasmo; el rápido incremento de velocidades durante el seguimiento diario, de 25 a 50 cm/seg/día, predice el desarrollo de isquemia cerebral.[4,12,13]

Las medidas utilizadas para la prevención del vasoespasmo incluyen:[1,4,5,12]

1. Mantenimiento de la normovolemia, la normotermia y la oxigenación normal. El estado de hidratación debe ser monitoreado y se debe evitar la deshidratación, dado que puede predisponer a vasoespasmo.
2. Uso de antagonistas de los canales del calcio. La administración de nimodipina por vía oral ha demostrado que reduce las complicaciones del vasoespasmo, mejorando el estado neurológico a los tres meses de la hemorragia subaracnoidea. Esto se debe al efecto neuroprotector que bloquea el flujo de calcio hacia las neuronas afectadas, evitando los efectos isquémicos del vasoespasmo. Los bloqueadores de los canales del calcio deben ser utilizados con precaución para evitar sus efectos adversos, como la hipotensión arterial, por lo que su uso por vía oral es más recomendado en dosis de 60 mg cada cuatro horas durante aproximadamente tres semanas. Cuando se administra por vía intravenosa se inicia a razón de 1 mg/h y se incrementa a 2 mg/h, con un estrecho monitoreo de la presión arterial.
3. Otros medicamentos que se han utilizado para la prevención del vasoespasmo incluyen las estatinas. Aunque su uso es controvertido algunos estudios demostraron que disminuye el vasoespasmo y los efectos isquémicos de éste. El mecanismo propuesto es que mejora la reactividad vasomotora de las arterias involucradas.
4. El sulfato de magnesio es un agente neuroprotector, que actúa como antagonista de los receptores N–metil–D–aspartato (NMDA) y como bloqueador de los canales del calcio. Un reciente metaanálisis ha demostrado que reduce el riesgo de eventos isquémicos cerebrales y mejora el pronóstico de los pacientes con hemorragia subaracnoidea.
5. Para algunos autores la extracción de coágulos de las cisternas durante la cirugía, previa inyección de factor activador de plasminógeno tisular recombinante (FATr), es eficaz para disminuir el riesgo de vasoespasmo.
6. Cuando el vasoespasmo se hace sintomático, se utiliza la terapéutica triple "H", que intenta manejar intencionalmente la hipertensión arterial, la hipervolemia y la hemodilución. Este tipo de tratamiento aún está en debate, pero muchos estudios han demostrado su eficacia en la mejoría del flujo sanguíneo cerebral y la resolución de los efectos isquémicos del vasoespasmo. Un requisito para utilizar la terapéutica triple "H" es que el aneurisma ya se haya excluido de la circulación, de lo contrario se incrementa el riesgo de resangrado.[4,13] Antes de iniciar el tratamiento triple "H" se debe colocar un catéter de Swan–Ganz, para mantener una presión en cuña pulmonar de entre 15 y 18 mmHg, y un catéter central, para mantener una presión venosa central de entre 10 y 12 mmHg. La hipervolemia se estabiliza mediante el uso de soluciones cristaloides, coloides y albúmina, junto con la inyección de vasopresina. El hematócrito se debe mantener entre 30 y 35% por hemodilución o transfusión, con el objetivo de optimizar la viscosidad de la san-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

gre y la liberación del oxígeno. La hipertensión se induce mediante el uso de inotrópicos y vasopresores. Cabe señalar también que el tratamiento triple "H" se puede asociar a diversas complicaciones, como insuficiencia cardiaca, edema cerebral y alteraciones electrolíticas.

7. Cuando los anteriores métodos para combatir el vasoespasmo fallan se puede recurrir a la angioplastia, la cual puede ser mecánica (angioplastia transluminal con balón) o química —mediante la inyección de fármacos intraarteriales, como la papaverina. Estos métodos han demostrado ser de utilidad para tratar el vasoespasmo en vasos proximales, pero no tanto en la vasculatura distal; sin embargo, incrementan el flujo sanguíneo de manera global. Las posibles complicaciones de la angioplastia incluyen rotura del vaso, disección, oclusión o hemorragia intracerebral. El empleo de la angioplastia requiere que el aneurisma haya sido previamente excluido.

Hidrocefalia

La frecuencia de hidrocefalia en la tomografía inicial varía de 15 a 20% en pacientes con HSA, de los cuales cerca de la mitad no muestran datos clínicos. Los factores que contribuyen a la hidrocefalia aguda incluyen bloqueo de la circulación de LCR en el acueducto de Silvio, el cuarto ventrículo o el espacio subaracnoideo, así como alteración en la reabsorción de LCR a nivel de las granulaciones aracnoideas.[3]

El tratamiento de la hidrocefalia aguda incluye una ventriculostomía, que además tiene la ventaja de drenar el LCR con sangre de la hemorragia subaracnoidea y ayuda a medir la presión intracraneal, lo que facilita su manejo. La desventaja es que existe riesgo de neuroinfección, dependiendo del tiempo que permanece dicho drenaje.

La hidrocefalia tardía o crónica ocurre en aproximadamente 10 a 15% de los pacientes con hemorragia subaracnoidea; en general es de tipo comunicante y se desarrolla entre 10 o más días posteriores a la hemorragia subaracnoidea. Desde el punto de vista clínico se manifiesta por somnolencia, incontinencia urinaria y alteraciones en la marcha. El tratamiento consiste en la colocación de un sistema de derivación ventriculoperitoneal.

EXCLUSIÓN DEL ANEURISMA

Uno de los principales objetivos del tratamiento de la hemorragia subaracnoidea aneurismática es la exclusión de la circulación del aneurisma roto. Para ello exis-

ten dos métodos: la cirugía y la terapia endovascular.[8,10] El procedimiento ideal para la exclusión de los aneurismas es un tema de mucha controversia en nuestros días, debido a estudios tendenciosos publicados en la literatura médica que se inclinan por uno u otro tipo de procedimiento.

Una realidad es que se requieren estudios bien diseñados, prospectivos y aleatorizados al respecto.

Cirugía de los aneurismas

La cirugía para el tratamiento de los aneurismas ha mejorado notablemente a partir del uso de modernas técnicas de microcirugía.

Hoy en día el clipaje de los aneurismas sigue siendo el tratamiento de elección; consiste en el cierre del cuello del aneurisma mediante la aplicación de una grapa (clip) que ocluye el flujo de sangre hacia el aneurisma, sin comprometer a la arteria del cual proviene. Dichas grapas o clips son de varias formas y tamaños, con la finalidad de lograr la exclusión de diferentes tipos de aneurismas; estos artefactos no deben ser magnéticos, para evitar que interfieran con la realización de resonancias magnéticas.[8,9]

La cirugía temprana es la que se lleva a cabo antes del tercer día de la hemorragia subaracnoidea. Se debe realizar en pacientes con una buena condición neurológica y médica (una baja gradación Hunt y Hess o WFNS), o en pacientes que presentan un hematoma parenquimatoso que ponga en riesgo la vida del paciente y que su evacuación se deba llevar a cabo de manera urgente. Asimismo, sus ventajas incluyen que disminuye el riesgo resangrado, ayuda a la prevención del vasoespasmo (mediante la extracción de coágulos durante la cirugía) y, al excluir el aneurisma de manera temprana, permite iniciar medidas más agresivas para la prevención del vasoespasmo.

Entre las desventajas de la cirugía temprana se incluye la existencia de mayor edema cerebral, que hace más difícil la cirugía, y el riesgo de rotura del aneurisma durante la cirugía es más alto.

La cirugía tardía es la que se realiza después del séptimo al décimo día de la hemorragia subaracnoidea; se recomienda en pacientes en malas condiciones neurológicas o médicas (gradaciones altas de Hunt y Hess o WFNS), con edema cerebral grave o que se encuentren cursando con vasoespasmo; también es útil en pacientes que presentan aneurismas complejos por tamaño o localización, en la que será necesaria una buena relajación cerebral.

La cirugía de aneurisma puede ocasionar rotura transoperatoria del aneurisma, formación de hematomas en el lecho quirúrgico, complicaciones isquémicas por cierre inadvertido de una arteria o de arterias perforantes, meningitis e infección de la herida quirúrgica.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Terapia endovascular

La terapia endovascular está tomando mucho impulso a nivel mundial. Consiste en la obliteración de aneurismas mediante el uso de resortes *(coils)* desprendibles de Guglielmi, que son alambres espirales de platino suaves y flexibles que se liberan mediante microcatéteres y guías, los cuales se introducen a través de la arteria femoral y navegan hacia la arteria cerebral afectada. Los resortes pueden adquirir la configuración del contorno del aneurisma, lo que ocasiona trombosis del saco aneurismático, excluyendo de esta forma al aneurisma de la circulación.[9,10] Aunque este método tiene la ventaja de evitar una cirugía (y sus posibles complicaciones), se debe mencionar que la exclusión completa del aneurisma, en muchos casos, no se realiza. Con cifras que incluso ascienden a 40% de los pacientes tratados, estos aneurismas residuales pueden crecer y resangrar.

Últimamente las técnicas han mejorado con el uso de férulas vasculares internas *(stents),* que hacen más segura la aplicación de estos resortes y redistribuyen el flujo de sangre.

No se recomienda el uso de la terapia endovascular cuando el aneurisma es muy pequeño o muy grande, y tampoco en aneurismas con un cuello ancho y en ciertos territorios vasculares, como en aneurismas de la arteria cerebral media, debido al riesgo de migración de los resortes.

La recomendación es recurrir a la terapia endovascular en pacientes en malas condiciones neurológicas o con comorbilidades médicas importantes que hagan riesgosa una cirugía. También se recomienda la terapia endovascular para aneurismas de la circulación posterior, debido a la alta morbimortalidad asociada a la cirugía en aneurismas en esta localización.

Las complicaciones de la terapia endovascular incluyen rotura del aneurisma durante el procedimiento y tromboembolia aguda o tardía, con el consecuente déficit neurológico.

PRONÓSTICO

A pesar de todos los avances en el tratamiento médico, quirúrgico y endovascular, la mortalidad en la hemorragia subaracnoidea aneurismática es de alrededor de 50% en el primer año.

La supervivencia es inversamente proporcional al grado clínico de presentación de la hemorragia subaracnoidea. La supervivencia es de 70% con grado 1 de Hunt y Hess, de 60% con grado 2, de 50% con grado 3, de 20% con grado 4 y de 10% con grado 5.[1,14]

Aproximadamente 30% de los pacientes que sobreviven presentan déficit neurológico de moderado a grave. En la mortalidad y la morbilidad influyen la mag-

nitud de la hemorragia, la edad del paciente y la presencia de comorbilidades y de complicaciones.

PREVENCIÓN

La opción de realizar estudios de tamizaje para la detección de aneurismas asintomáticos está indicada si el individuo tiene dos o más familiares de primer grado que hayan sufrido hemorragia subaracnoidea, así como en caso de que un gemelo univitelino la haya presentado y en personas con enfermedad renal poliquística autosómica dominante. En cambio, en las personas que sólo tienen un familiar afectado el tamizaje en el resto de la familia no es eficaz, porque se necesitaría estudiar a 300 personas en riesgo para evitar una hemorragia subaracnoidea.

Cuando se detecta un aneurisma no roto se debe poner en una balanza el riesgo de dejarlo a su libre evolución contra el beneficio de tratarlo.

La evolución natural de los aneurismas no es homogénea, sino que varía de acuerdo con su tamaño; cuanto mayor es el tamaño mayor es el riesgo de rotura. El otro factor importante es la edad del paciente en el momento de la detección del aneurisma.[15]

Del otro lado de la balanza se encuentra el riesgo de incrementar la morbimortalidad asociado a los procedimientos para la exclusión de aneurismas.

Por lo anterior, todos los casos deben ser individualizados. En general se puede recomendar el tratamiento de los aneurismas encontrados de manera incidental en pacientes menores de 50 años de edad, sin enfermedades concomitantes, con aneurismas mayores de 7 mm y con antecedentes personales o familiares de hemorragia subaracnoidea, así como en los casos en los que se demuestre mediante estudios de imagen que el aneurisma ha crecido.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

REFERENCIAS

1. **MacDonald R:** Evidence–based treatment of subarachnoid hemorrhage: current status and future possibilities. *Clinical Neurosurgery* 2006;53:257–266.
2. **Boesiger BM, Shiber JR:** Subarachnoid hemorrhage diagnosis by computed tomography and lumbar puncture: are fifth generation CT scanners better at identifying subarachnoid hemorrhage? *J Emerg Med* 2005;29:23–27
3. **Greenberg MS:** SAH and aneurysms. En: Greenberg MS (ed.): *Handbook of neurosurgery.* Nueva York, Thieme Medical Publishers, 2001:754–803.
4. **Treggiari VM, Suter P, Jacques AR:** Review of medical prevention of vasospam after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a problem of neurointensive care. *Neurosurgery* 2001;48(2):249–262.
5. **Egge A, Waterloo K, Sjoholm H, Solberg T, Inebrigstsen T *et al.:*** Prophylactic hyperdy-

namic postoperative fluid therapy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a clinical, prospective, randomized, controlled study. *Neurosurgery* 2001;49:593–605.

6. **Koivisto T, Vanninen R, Hurskainen H, Saari T, Hernesniemi J *et al.:*** Outcomes of early endovascular versus surgical treatment of ruptured cerebral aneurysm. A prospective randomized study. *Stroke* 2000;31:2369–2377.
7. **Van den Bergh WM, Albrecht KW, Berkelbach van der Sprenkel J, Rinkel G:** Magnesium therapy after aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a dose–finding study for long–term treatment. *Acta Neurochir (Wien)* 2003;145:195–199.
8. **Whitfield PC, Kirkpatrick PJ:** Timing of surgery for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;CD001697.
9. **Feuerberg I, Lindquist C, Lidqvist M, Steiner L:** Natural history of postoperative aneurysm rests. *J Neurosurg* 1987;66:30–34.
10. **Molyneux A, Kerr R, Stratton I *et al.:*** International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomized trial. *Lancet* 2002;360(9342):1267–74.
11. **Le Roux PD, Winn HR:** Management of the ruptured aneurysm. *Neurosurg Clin N Am* 1998;9(3):525–540.
12. **Feigin VL, Rinkel GJ, Algra A *et al.:*** Calcium antagonists in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Neurology* 1998;50(4):876–883.
13. **Lytle R, Diringer M, Dacey R:** Complications of subarachnoid hemorrhage: cerebral vasospasm. *Contemporary Neurosurgery* 2004;5:1–7.
14. **Van Gijn J, Rinkel G:** Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. *Brain* 2001;124:249–278.
15. **Schievink WI:** Genetics of intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 1997;40:651–662.

24

Influencia de las variaciones vasculares en el injerto renal sobre la función del trasplante renal

Carmen Gracida Juárez, Ramón Espinoza Pérez, Jorge David Cancino López, Urbano Cedillo López, Araceli Ibarra Villanueva, Ramón Alexis García López

INTRODUCCIÓN

La incidencia de variaciones en la anatomía vascular renal es de 10 a 30%, siendo la presencia de arterias renales supernumerarias la variación más frecuente.

Una evaluación exhaustiva mediante técnicas de imagen de la anatomía vascular renal del donador vivo es crucial para planear la técnica quirúrgica en el donador, en la cirugía de banco *ex vivo* para la reconstrucción y en el receptor. La anastomosis de múltiples arterias renales representa mayor dificultad técnica tanto en la cirugía del donador como en la del receptor de trasplante, al grado de que en algunos centros dicho hallazgo aún se considera una contraindicación para aceptar a un donador renal vivo, debido al riesgo teórico de mayor incidencia de complicaciones vasculares, y en segundo lugar, de complicaciones urológicas, mayor tiempo de isquemia y sus consecuencias en la función del injerto. Sin embargo, la escasez de órganos ideales desde hace ya más de dos decenios ha estimulado la utilización de órganos marginales con enfermedad arterial o anomalías vasculares.

El presente capítulo describe la experiencia en el centro de trasplantes donde laboran los autores respecto al abordaje y el tratamiento de donadores renales con variantes vasculares del injerto (tanto de donador vivo como de donador cadavérico), los resultados obtenidos y la incidencia de complicaciones vasculares en dichos pacientes, y se compara con un grupo de pacientes que recibieron un riñón con arterias únicas del injerto renal.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

CONSIDERACIONES ESPECIALES

Es importante identificar la incidencia y el tipo de variantes anatómicas vasculares del injerto renal, su reconstrucción quirúrgica, así como los resultados clínicos y quirúrgicos posteriores a la cirugía de trasplante renal. También deben considerarse los siguientes factores:

a. Identificar las características demográficas de los donadores con variaciones en la anatomía vascular renal.
b. Conocer los medios diagnósticos utilizados en la evaluación preoperatoria de la anatomía vascular renal del donador y sus hallazgos.
c. Describir la frecuencia y el tipo de variaciones vasculares encontradas durante la cirugía.
d. Describir las técnicas utilizadas para la reconstrucción vascular del injerto (cirugía de banco) y las técnicas de revascularización del injerto en el receptor.
e. Conocer la evolución clínica de los receptores de injerto renal con variantes anatómicas vasculares a corto y a mediano plazos, la incidencia de complicaciones vasculares, y comparar dichos resultados con un grupo de pacientes que hayan recibido injerto renal con arterias únicas.

Material y métodos

Se describe la experiencia de la Unidad de Trasplantes del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "Siglo XXI", en un estudio retrospectivo, descriptivo, longitudinal, comparativo, de cohorte. Donde se incluyen los pacientes trasplantados de donador vivo y de donador fallecido, del primero de enero del 2001 al 31 de diciembre del 2006. Se revisa la evaluación preoperatoria de la anatomía vascular renal de los donadores, las variaciones encontradas en la cirugía, las técnicas de reconstrucción vascular y los resultados en la función del injerto renal, la incidencia de complicaciones quirúrgicas vasculares y se compara el grupo de pacientes con arterias múltiples *vs.* el grupo con arterias únicas del riñón trasplantado.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

A fin de contar con una estadística descriptiva basada en frecuencias y porcentajes puede utilizarse el programa *Epi Info 2007,* que incluye las siguientes variables:

- Edad.
- Sexo.
- Grupo sanguíneo y Rh.
- Tipo de donador.
- Métodos de evaluación preoperatoria de anatomía vascular renal.
- Variaciones encontradas en la valoración preoperatoria.
- Frecuencia y tipo de variaciones vasculares encontradas en la cirugía.
- Técnicas de reconstrucción vascular en el injerto (cirugía de banco).
- Técnicas de revascularización del injerto.
- Evolución posoperatoria del receptor.
- Complicaciones.

El trasplante renal es la mejor alternativa terapéutica y debe considerarse siempre como la primera elección en pacientes con enfermedad renal terminal, por sus resultados clínicos, la calidad de vida del paciente y la reinserción completa en la sociedad; además, cuando se compara este procedimiento con los tratamientos de reemplazo crónicos (diálisis peritoneal y hemodiálisis), se ha demostrado que tiene el menor costo para los sistemas de salud. La carencia de órganos que satisfagan la demanda ha sido una constante en todo el mundo. En América Latina ha habido una tendencia a la mayor utilización de donadores vivos como fuente de órganos, aunque en algunos países (p. ej., Uruguay) el programa de trasplantes es básicamente de donador cadavérico. En el Centro Médico Nacional "Siglo XXI" (CMN "Siglo XXI") los donadores vivos han constituido la fuente de donación hasta en 85% de los trasplantes realizados.[1]

Un factor frecuente y no menos importante en el aspecto quirúrgico del trasplante renal son las variaciones en la anatomía vascular renal, cuyo adecuado manejo se traduce de forma significativa en los resultados clínicos. En años anteriores la utilización de injertos con múltiples arterias renales no era aprobada porque se la relacionaba con una mayor incidencia de complicaciones vasculares y urológicas. Actualmente no pocas series han demostrado resultados similares cuando se utilizan injertos renales con arterias únicas o múltiples, e incluso con anomalías anatómicas.[2–5] Los avances y las destrezas, principalmente en las técnicas quirúrgicas y microquirúrgicas, han permitido la utilización segura de estos órganos para trasplante.

La incidencia de variaciones vasculares es similar en diferentes series tanto de necropsias como de donadores vivos. En series de necropsias se informa que la incidencia de arterias renales múltiples (ARM) es de 18 y 30%.[6] En series de donadores vivos las incidencias son de 7.2,[5] 13,[7] 23.8[8] y 24.4%.[3]

Los trasplantes de injertos con arterias renales múltiples ameritan procedimientos técnicamente demandantes en cirugía de banco e *in situ,* prolongan el tiempo de isquemia y teóricamente aumentan la incidencia de necrosis tubular

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

aguda (NTA), y retardan la función del injerto. Además, la realización de anastomosis múltiples y con vasos de menor calibre incrementa la posibilidad de complicaciones vasculares (como trombosis, hemorragias, estenosis) y urológicas (p. ej., necrosis ureteral y fístula urinaria), lo que se traduce en mayor morbilidad y pérdida del injerto en el peor de los casos.

ANATOMÍA VASCULAR DE LOS RIÑONES

El pedículo renal consiste típicamente en una arteria y una vena que entran en los riñones a través del hilio renal. La arteria renal emerge de la aorta justamente debajo de la arteria mesentérica superior, a nivel de la segunda vértebra lumbar. La vena renal cursa anterior a la arteria. La pelvis renal y el uréter se localizan posteriores a las estructuras vasculares.

Arteria renal

Específicamente, la arteria renal derecha emerge de la aorta y se dirige un poco hacia abajo detrás de la vena cava inferior hacia el riñón derecho. La arteria renal izquierda se dirige en sentido lateral casi directamente hacia el riñón izquierdo. Debido al eje de rotación de los riñones, ambas arterias renales se dirigen en sentido posterior antes de entrar en éstos. Ambas arterias renales dan ramas para la glándula suprarrenal correspondiente a la pelvis renal y al uréter.

Al llegar a los riñones, la arteria renal se divide en cuatro o más ramas, siendo cinco ramas lo más común, y se denominan arterias segmentarias. Cada arteria segmentaria irriga una porción diferente de los riñones, pero no hay circulación colateral entre ellas. Debido a esto, la oclusión o lesión de una rama segmentaria causa infarto renal segmentario.

Por lo general la primera rama y la más constante es la posterior, que se separa de la arteria renal antes de entrar en el hilio. De manera característica hay cuatro ramas anteriores, que se denominan de arriba hacia abajo: apical, superior, media e inferior.

Las relaciones de las ramas segmentarias son importantes porque la rama posterior pasa por detrás de la pelvis renal y las cuatro anteriores por delante. Se puede producir obstrucción de la unión ureteropélvica causada por cruces vasculares cuando la rama posterior pasa anterior al uréter y origina obstrucción. Esta división entre la rama posterior y las anteriores tiene también importancia, porque entre estos vasos existe un plano avascular. Este plano longitudinal yace justo posterior al borde externo de los riñones. Las incisiones realizadas en este plano

causan significativamente menor hemorragia que las realizadas en otro plano. Sin embargo, hay variación significativa en la localización de este plano y se requiere delineación antes de la incisión. Esto se puede hacer mediante angiografía preoperatoria o con inyección intraoperatoria en la arteria segmentaria de un medio no activo, como el azul de metileno.

Una vez en el seno renal, las arterias segmentarias se dividen en arterias lobares, que posteriormente y dentro del parénquima renal se dividen en arterias interlobares. Estas últimas se dirigen periféricamente entre las columnas de Bertin, evitando las pirámides renales pero manteniendo un contacto con el infundíbulo calicial menor. En la base de la pirámide (borde periférico), la arteria interlobar se divide en arterias arcuatas. En vez de dirigirse periféricamente, las arterias arcuatas siguen paralelas al borde de la unión corticomedular, dando origen a las arterias interlobulares, y estas últimas se dirigen en sentido radial, donde se dividen para dar origen a las arteriolas aferentes que entran en el glomérulo.

Los dos millones de glomérulos de cada riñón representan el centro del proceso de filtración glomerular. Cada glomérulo es alimentado por una arteriola aferente. A medida que la sangre fluye a través de los capilares glomerulares, el filtrado urinario deja el sistema arterial y es colectado en la cápsula glomerular (cápsula de Bowman). El flujo sanguíneo deja los capilares glomerulares vía la arteriola eferente y continúa por una de dos vías: por la red de capilares secundarios alrededor de los túbulos en la corteza o descendiendo hacia la médula renal como los vasos rectos.[6]

Venas renales

El drenaje venoso renal se correlaciona estrechamente con el riego arterial. Las venas interlobulares drenan los capilares posglomerulares. Estas venas se comunican libremente, vía el plexo venoso subcapsular, con venas en la grasa perirrenal. Después de las venas interlobulares, el drenaje venoso progresa a las arcuatas, interlobar, lobares y segmentarias; cada una de éstas discurre paralela a su respectiva arteria. Después de las ramas segmentarias, el drenaje venoso confluye en tres a cinco troncos venosos que se unen para formar la vena renal. A diferencia de las arterias, las venas se comunican libremente a través de anillos venosos alrededor del infundíbulo, proporcionando circulación colateral extensa para el drenaje venoso de los riñones. Quirúrgicamente esto es importante porque, a diferencia del riego arterial, la oclusión de una rama segmentaria venosa tiene poco efecto en el drenaje venoso.

La vena renal se localiza en dirección directa anterior a la arteria renal, aunque esta posición puede variar entre 1 y 2 cm, superior o inferior a la arteria. La vena renal derecha mide por lo general de 2 a 4 cm y entra en el borde lateral o en la

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

cara posterolateral derecha de la vena cava inferior. La vena renal izquierda típicamente mide de 6 a 10 cm y entra en el borde lateral izquierdo de la vena cava inferior después de haber pasado por detrás de la arteria mesentérica superior y anterior a la aorta. Comparada con la vena renal derecha, la vena izquierda entra en la vena cava en una localización un poco más superior y anterolateral. Además, la vena renal izquierda recibe la vena suprarrenal izquierda por arriba, la vena lumbar por detrás y la vena gonadal izquierda inferiormente. De manera típica, la vena renal derecha no recibe rama alguna.[6]

VALORACIÓN PREOPERATORIA DE LA ANATOMÍA VASCULAR RENAL DEL DONADOR VIVO

Este tipo de valoración en los donadores vivos nunca puede ser sobreestimada. Se han utilizado diferentes métodos de acuerdo con el estado y la disponibilidad de los avances en técnicas de imagen.

Los riñones son un órgano mesodérmico que se desarrolla a partir del metanefros, el cual aparece en la quinta semana de gestación y comienza a funcionar (producir orina) alrededor de la sexta semana. Se origina en la pelvis y asciende a su posición retroperitoneal sobre el músculo psoas. Las variaciones en el número de arterias y venas renales son comunes y entre 20 y 25% de las personas tienen dos o más vasos para un solo riñón. Las variaciones vasculares se originan por la persistencia de los vasos embrionarios que no se degeneran cuando se forman las arterias renales definitivas. Con mucha frecuencia se observa irrigación arterial persistente desde la pelvis (arteria iliaca) o desde la aorta infrarrenal hacia el polo inferior del riñón.

La división del divertículo metanéfrico puede resultar en pelvis renal o en uréter doble, o más a menudo es parcialmente duplicada, lo cual puede influir en la selección del riñón para la donación.

Al donador apropiado se le realiza arteriografía a través de una punción femoral, tomografía axial computarizada (TAC) o angiografía por resonancia magnética (MRA), para evaluar el riñón, el uréter y el riego vascular. Estos estudios visualizan la arteria y la vena renales con bastante precisión, así como los uréteres y las estructuras vecinas. En la mayor parte de los centros se prefiere la tomografía axial computarizada y la resonancia magnética más que la arteriografía formal, debido a que esta última es molesta, invasiva y no está exenta de riesgos para el donador. La vasculatura renal es valorada con muy buena precisión mediante tomografía o angiorresonancia. La reconstrucción tridimensional contribuye a la sensibilidad del estudio.

Decidir qué riñón seleccionar para la donación se basa en varias características:

a. Se prefiere conservar en el donador el riñón de mayor tamaño.
b. Se prefieren las arterias únicas sobre las arterias múltiples.
c. Los riñones con anomalías unilaterales o patologías menores (p. ej., quistes simples) usualmente se toman para donación.
d. Si ambos riñones son iguales en todas sus características, se prefiere el riñón izquierdo debido a la mayor longitud de la vena renal.[9]

TÉCNICAS DE RECONSTRUCCIÓN VASCULAR DEL INJERTO RENAL

A continuación se relacionan las técnicas de que se dispone.

Técnicas en cirugía de banco

1. Anastomosis en pantalón (doble barril, latero–lateral) (figura 24–1).
2. *Bridging* (de "puente") de dos arterias renales (figura 24–2).[10]
3. Anastomosis término–lateral (figura 24–3).
4. Anastomosis con el uso de interposición de injerto vascular autólogo (de vena safena, arteria epigástrica inferior) (figura 24–4).
5. Anastomosis en forma de pantalón de tres arterias (figura 24–5).[11]
6. Arterias múltiples en parche de Carrel (figura 24–6).

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

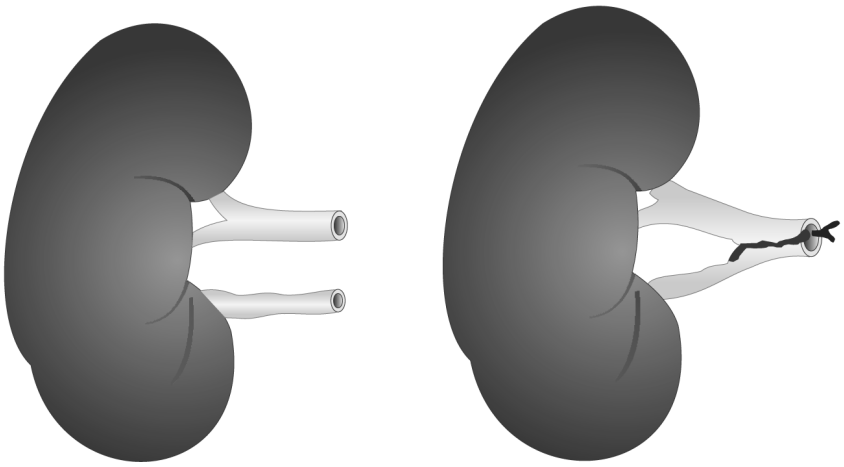


Figura 24–1. Anastomosis en pantalón.

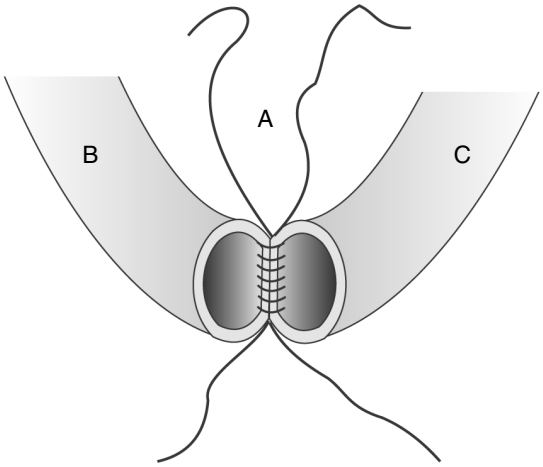


Figura 24–2. Anastomosis en puente.

7. Arterias múltiples en parche de Neo–Carrel (figura 24–7).
8. Extensión de vena renal con vena cava (donador cadavérico) (figura 24–8).

Técnicas de anastomosis *in vivo*

1. Anastomosis únicas.
   a. Anastomosis término–terminal con arteria hipogástrica (figura 24–9).

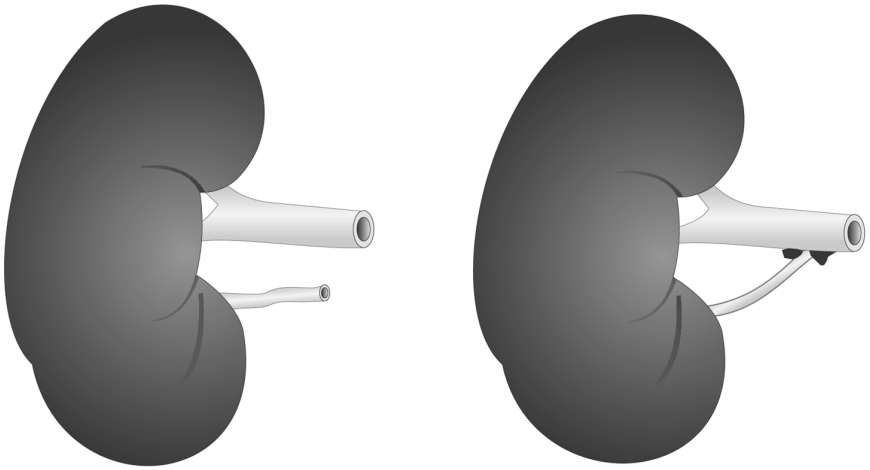


Figura 24–3. Anastomosis término–lateral.

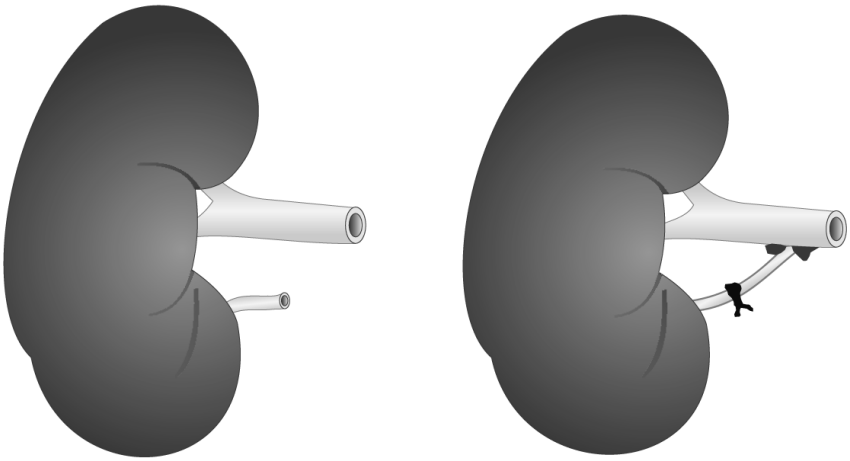


Figura 24–4. Interposición de injerto autólogo.

b. Anastomosis término–lateral de arteria renal única con arteria iliaca externa o iliaca común (figuras 24–10 y 24–11).
c. Anastomosis término–lateral de un parche de Carrel con múltiples arterias renales (figura 24–12).
d. Anastomosis venosa término–lateral con vena iliaca externa.
e. Anastomosis venosa término–lateral de un parche de Carrel con venas renales múltiples.

2. Anastomosis múltiples.
a. Anastomosis de múltiples arterias renales con arteria iliaca externa (figura 24–13).

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

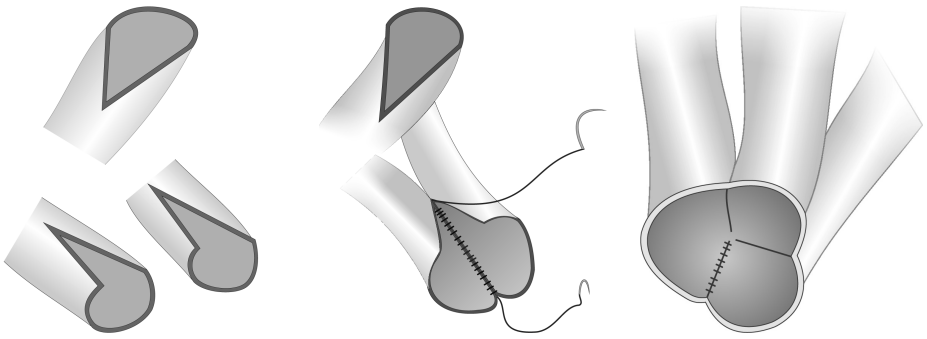


Figura 24–5. Anastomosis en forma de pantalón de tres arterias.

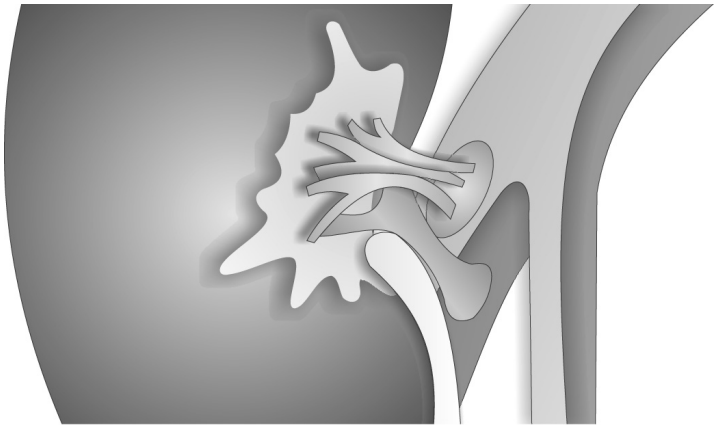


Figura 24–6. Anastomosis de dos arterias en parche de Carrel.

b. Anastomosis de múltiples arterias renales con arteria hipogástrica o iliaca externa y arteria epigástrica inferior (figura 24–14).[12]
c. Anastomosis múltiple con ramas de arteria hipogástrica.

REVASCULARIZACIÓN SIMULTÁNEA O SECUENCIAL

En las anastomosis múltiples algunos autores abogan por la revascularización secuencial, realizando primero la anastomosis del vaso de mayor calibre y libe-

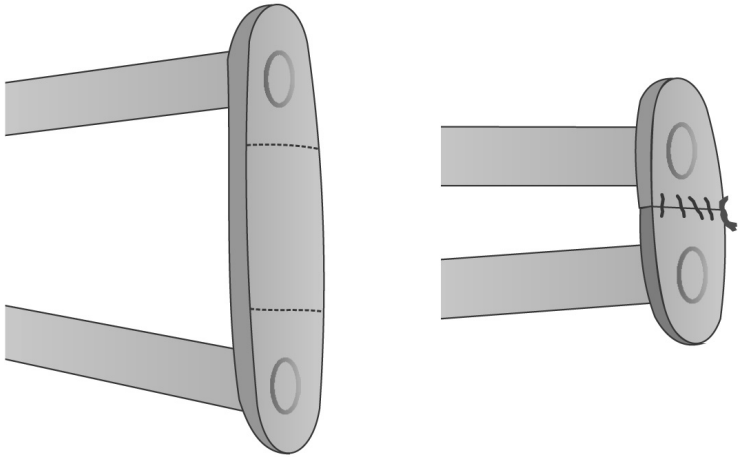


Figura 24–7. Anastomosis de dos arterias en parche de Neo–Carrel.

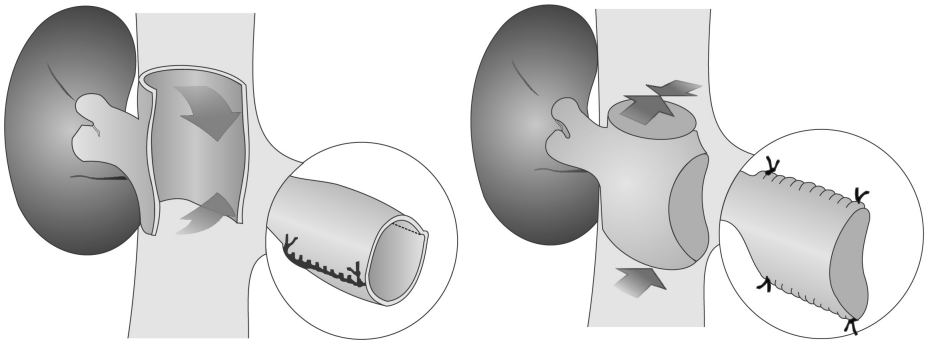


Figura 24–8. Extensión de vena renal con vena cava en donador cadavérico.

rando la pinza vascular, de manera que permita la reperfusión de una buena parte del injerto mientras se completa la otra anastomosis menor: así se disminuye el tiempo de isquemia para una buena parte del tejido renal. Otros utilizan la revascularización simultánea, liberando las pinzas hasta que todas las anastomosis se han completado. Los que defienden esta modalidad arguyen que la revascularización secuencial aumenta el tiempo de isquemia caliente y que se puede producir hemorragia durante la manipulación.[13]

COMPLICACIONES VASCULARES

La incidencia y la gravedad de las complicaciones técnicas ha disminuido en los últimos 30 años. Sin embargo, las complicaciones que resultan de accidentes téc-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

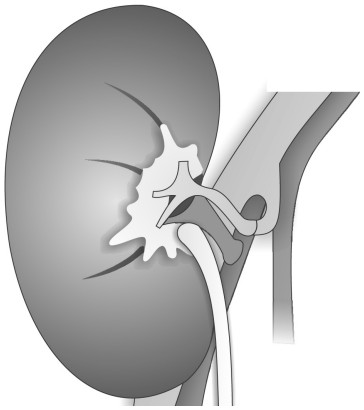


Figura 24–9. Anastomosis término–terminal con arteria iliaca interna (hipogástrica).

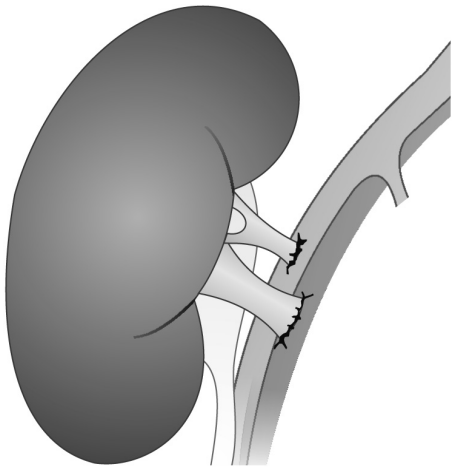


Figura 24–10. Anastomosis término–lateral con iliaca externa.

nicos, aunque poco frecuentes, pueden causar disfunción renal, pérdida del injerto e incluso la muerte. Aunque muchas veces ocurren durante el posoperatorio inmediato, en ocasiones pueden manifestarse hasta años más tarde. En la actualidad las complicaciones en trasplantes se evitan o se tratan con el uso de los inmunosupresores más selectivos, que preservan la inmunidad no específica del hospedador, el desarrollo de abordajes radiográficos percutáneos mínimamente invasivos y técnicas quirúrgicas seguras. El porcentaje de pacientes que experimentan

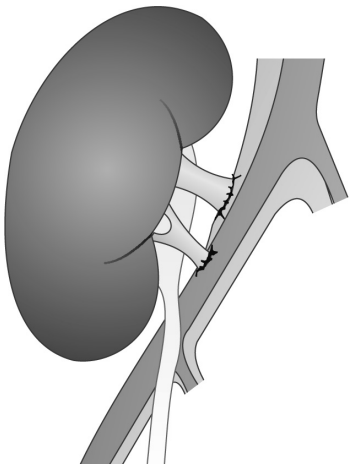


Figura 24–11. Anastomosis término–lateral con iliaca común.

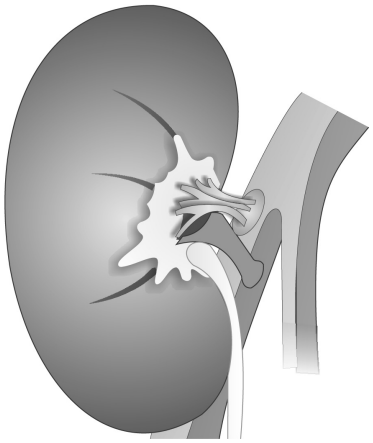


Figura 24–12. Anastomosis término–lateral de un parche de Carrel con iliaca externa.

complicaciones vasculares varía de 10 a 30%. La trombosis de la arteria renal, estenosis y hemorragia ocurren más a menudo que las complicaciones venosas.

COMPLICACIONES DE LA ARTERIA RENAL

Trombosis

La trombosis posoperatoria de la arteria renal se observa en cerca de 1% de los receptores de trasplante renal, por lo regular debido al pequeño calibre de los va-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

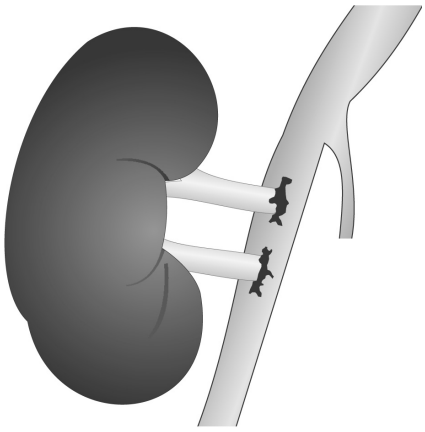


Figura 24–13. Dos arterias renales con iliaca externa.

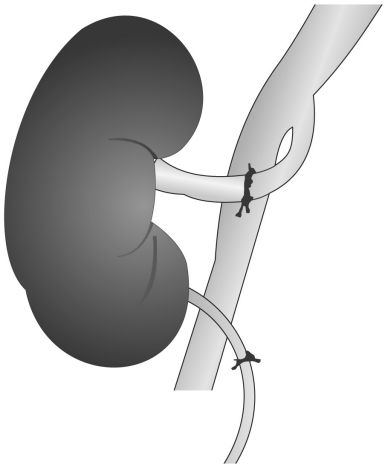


Figura 24–14. Arteria polar inferior con epigástrica inferior.

sos. En general se presenta con el cese súbito del gasto urinario en un injerto con buen funcionamiento previo. Después de que se descarta obstrucción del catéter de Foley o causa prerrenal, el diagnóstico se establece mediante gammagrama, Doppler a color o angiograma, para valorar la permeabilidad de la arteria renal. La presencia de un área clara que denota ausencia de perfusión en el gammagrama es diagnóstico de trombosis del injerto. Un flujo arterial deficiente amerita exploración inmediata, porque el daño al injerto progresa rápidamente durante la isquemia caliente, y el retraso en el tiempo entre el diagnóstico y la intervención quirúrgica conduce con mucha frecuencia a disfunción primaria y nefrectomía del injerto. De los injertos que sufren trombosis en los primeros 16 días postrasplante, casi todos requieren nefrectomía. Cuando la trombosis se acompaña de sepsis, es una complicación mayor y la tasa de mortalidad se aproxima a 60%.

Los accidentes técnicos representan la causa predominante de la trombosis de la arteria renal, por ejemplo:

a. La disección de la pared vascular que crea un colgajo distal de la íntima y una luz falsa puede ocurrir en la nefrectomía del donador y pasar inadvertida en el momento del trasplante.
b. La embolización de una placa o coágulo puede presentarse antes o en el momento de la revascularización.
c. Una placa aterosclerótica extensa en la arteria iliaca externa del receptor en el sitio de la anastomosis puede protruir en la luz del vaso.
d. La disparidad marcada en el calibre de los vasos puede llevar a técnica inapropiada de sutura que podría reducir el calibre de la luz vascular.

e. La angulación, la malrotación o la torsión de los vasos puede crear turbulencia o estasis del flujo sanguíneo. Es altamente sugestivo de un problema técnico como causa de la disfunción renal que el resultado de la biopsia del injerto no muestre características de respuesta inmunitaria como causa de disfunción del injerto.

La segunda causa más frecuente de trombosis de la arteria renal es de origen inmunitario, ya sea por rechazo hiperagudo, diagnosticado histopatológicamente por la presencia de numerosos leucocitos polimorfonucleares que infiltran estructuras glomerulares o vasculares (o de ambos tipos), o por rechazo agudo acelerado irreversible, que se presenta como hemorragia intersticial, arteritis, edema y congestión venosa. Sanni y col. revisaron una serie de 1 360 casos y encontraron una incidencia de 2.8%; informaron de la presencia de ateroma como el único factor de riesgo asociado. No encontraron asociación con arterias renales múltiples del injerto ni con lesión vascular durante la extracción del riñón.[14]

ESTENOSIS

La estenosis de la arteria renal ocurre en 2 a 10% de los casos, presentándose tan temprano como el segundo día o hasta 22 meses postrasplante. El hallazgo principal que sugiere estenosis de la arteria renal incluye un inicio abrupto de hipertensión refractaria a tratamiento, alteración inexplicada de la función renal y cambio en la intensidad del frémito sobre el injerto. Esto puede ser causado por errores técnicos como los descritos anteriormente o por otras causas, como hiperplasia endotelial o de músculo liso secundaria al traumatismo operatorio o respuesta proliferativa a estímulo inmunitario. Algunos autores señalan que los errores técnicos ocurren con mucha más frecuencia en la anastomosis término–terminal que en la término–lateral con parche de Carrel. Además, una arteria renal del donador excesivamente larga puede angularse y originar flujo turbulento, con el consecuente estrechamiento de la anastomosis.

La arteriografía sigue siendo el método de elección para el diagnóstico de estenosis de la arteria renal. El grado de estrechamiento se considera significativo si el diámetro de la luz arterial disminuye más de 50%. El diagnóstico puede sospecharse al utilizar técnicas no invasivas como el Doppler, la angiografía intraarterial de sustracción digital y, rara vez, el escaneo con captopril y radionúclido. El estudio Doppler tiene sensibilidad de 58% basándose en la presencia de aumento de la velocidad del flujo en el segmento estenótico (> 6 kHz) y turbulencia marcada distal a la estenosis.

Actualmente se dispone de tres estrategias para tratar la estenosis de la arteria renal, dependiendo de la localización y el grado de estenosis:

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

1. El tratamiento médico con dosis escalonadas de antihipertensivos parece controlar la hipertensión.
2. Reparación quirúrgica directa con resección del segmento estenótico.
3. Reanastomosis primaria en el caso de anastomosis término–terminal o término–lateral, colocando un puente vascular distal a la estenosis.

Los métodos alternativos de reparación quirúrgica incluyen lisis de adherencias en el sitio de la oclusión, angioplastia con parche o interposición de un segmento de vena safena, aunque estos últimos rara vez producen resultados satisfactorios a largo plazo.

El abordaje transperitoneal es crítico para la reparación quirúrgica exitosa de anastomosis término–terminal, mientras que puede ser más conveniente reparar la anastomosis término–lateral a través de la incisión de Gibson usada para el trasplante.

Los casos más complejos de lesiones distales del árbol arterial se tratan mejor mediante una angioplastia transluminal percutánea, con o sin prótesis endovascular.

Recientemente se ha informado de mayores índices de éxito con angioplastia transluminal percutánea cuando se combina con implantación de prótesis metálicas endovasculares expandibles.

La prótesis endovascular proporciona soporte mecánico a la íntima rota, previene la retracción elástica de la pared y contiene la proliferación endotelial que se inicia inmediatamente después de la angioplastia. Se ha notificado de complicaciones graves posteriores a la angioplastia transluminal percutánea, como trombosis o hemorragia, que muchas veces requieren exploración quirúrgica. La angioplastia transluminal percutánea parece proporcionar mejores resultados en el tratamiento de estenosis posanastomóticas, mientras que la cirugía lo hace en las anastomosis estenóticas.

La reparación quirúrgica también es favorecida cuando la estenosis se debe a torsión o angulación, o cuando fue causada por accidentes técnicos; en tales casos la angioplastia se vuelve difícil e incluso peligrosa.

Los criterios de resolución exitosa de estenosis anastomótica de la arteria renal son: reducción de la presión diastólica menor de 90 mmHg sin necesidad de antihipertensivos y normalización de los valores de creatinina sérica. Una respuesta parcial puede definirse como reducción de 15% en las cifras de presión arterial diastólica o reducción en el número de antihipertensivos.

Polak y col. revisaron una serie de 962 trasplantes con una incidencia de 0.9% (siete casos). Todos fueron tratados con angioplastia transluminal percutánea, obteniéndose una tasa de 83% de buenos resultados con dicha técnica.[15] Sin embargo, otros autores señalan mejores resultados con un procedimiento quirúrgico abierto.[16]

HEMORRAGIA

La hemorragia anastomótica arterial o venosa es una complicación rara después del trasplante. Las causas más comunes son aneurismas micóticos, infección perianastomótica, accidentes quirúrgicos y disrupción de la anastomosis por tensión excesiva. La hemorragia distal a la anastomosis puede ser secundaria a laceración de la arteria durante la procuración que no fue reconocida, a una pequeña rama no ligada o a desprendimiento de una ligadura. Debido a la preservación en frío, que produce vasoconstricción, la hemorragia puede no ser evidente sino hasta horas después, cuando la temperatura del órgano se eleva a lo normal asociada a vasodilatación del órgano. También puede producirse por ruptura capsular a causa de desgarro del parénquima, evento que está relacionado con rechazo agudo acelerado y con dificultades técnicas durante la extracción del órgano, más a menudo en riñones de donador cadavérico.

La hemorragia del injerto suele presentarse con dolor intenso en éste que puede irradiarse ipsilateral posterior al flanco o al recto, puede acompañarse de descenso del hematócrito y la hemoglobina o con signos de colapso vascular. La exploración temprana es obligatoria para preservar la vida del paciente. Intentar reparar una rotura de la línea de sutura anastomótica rara vez se justifica, debido al alto índice de recurrencias. Los desgarros pequeños del parénquima se tratan mejor con aplicación tópica de agentes trombostáticos y se debería evitar poner suturas hemostáticas en el parénquima, debido a lo friable del tejido. La hemorragia masiva se ha asociado con mortalidad en 33 a 50% de los casos; en la mayor parte de éstos llega a requerirse nefrectomía. Orlic y col. informaron de una incidencia de 1.66% de hemorragia arterial y de 0.14% de hemorragia venosa en una serie de 725 trasplantes renales.[17]

COMPLICACIONES DEL SISTEMA VENOSO

La trombosis de la vena renal es una complicación poco frecuente; su incidencia varía de 0.3 a 4.2%. Aunque tiende a ocurrir en el posoperatorio temprano, por lo general se diagnostica después de que el injerto ha sufrido infarto. La trombosis de la vena renal principal suele causar daño permanente del injerto, sobre todo porque los riñones trasplantados tienen un solo sistema de drenaje venoso sin colaterales de las venas capsulares. El incremento en la resistencia al flujo de salida afecta al flujo arterial. Las causas de trombosis de la vena renal incluyen angulación, torsión o estenosis de la anastomosis, compresión por hematoma o linfocele, o tromboflebitis ascendente desde la vena iliaca o femoral ipsilateral.

Los síntomas incluyen dolor y sensibilidad, oliguria o hematuria franca. El diagnóstico clínico temprano requiere un alto grado de sospecha. Puede confirmarse

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

por ultrasonografía Doppler o gammagrama renal. El sonograma Doppler muestra una señal arterial anormal con picos sistólicos agudos y flujo diastólico invertido con ausencia completa de flujo venoso, pero no es diagnóstico de trombosis de vena renal. Debido a que la trombosis de la vena renal muestra hallazgos similares al rechazo agudo tanto en el ultrasonido Doppler como en la gammagrafía, la mayor parte de los casos se diagnostican en el momento de la exploración quirúrgica realizada, ya que una biopsia percutánea no es concluyente para rechazo.

Se ha informado que la exploración temprana y la trombectomía permiten salvar el injerto. Sin embargo, por lo general éste ya no es viable en el momento de la exploración debido a la hipertensión venosa prolongada o a la propagación del coágulo en las tributarias venosas más pequeñas y, finalmente, requiere nefrectomía. La técnica usual de trombectomía comprende extraer el coágulo a través de una venotomía y luego perfundir el riñón con solución de preservación, para lavar la sangre acumulada dentro del injerto. Si se resuelve el proceso trombótico, la anomalía anastomótica que originó la trombosis deberá corregirse para conseguir resultados duraderos.[17]

ANEURISMA/SEUDOANEURISMA

Los aneurismas verdaderos de la arteria renal del injerto son una complicación extremadamente rara, pero muy peligrosa, que ocurre en menos de 1% de los pacientes. Puede ser el resultado de infección micótica, lesión de la arteria, daño isquémico o aterosclerótico, e incluso de defectos en la técnica de sutura vascular. Puede producir alteración funcional y pérdida del injerto. El tratamiento depende del tamaño y la localización del aneurisma, así como de la experiencia del cirujano. De acuerdo con la literatura médica, la nefrectomía del injerto es el método de elección para prevenir la rotura. Sin embargo, se han descrito técnicas de salvamento del injerto que incluyen reconstrucción *in situ* o *ex situ* y prótesis endovascular.[18] Orlic señala en su serie una incidencia de seudoaneurisma de 0.14% (un caso) que condujo a pérdida del injerto.[17]

FÍSTULA ARTERIOVENOSA

La fístula arteriovenosa casi invariablemente se produce como una complicación iatrogénica de biopsias por punción percutánea del injerto renal. Muy rara vez se presenta luego de una biopsia incisional, por lo que se supone que se debe a la penetración de la aguja para biopsia en una arteriola renal y luego en una vena,

lo que produce una lesión que cicatriza formando una fístula arteriovenosa. En el contexto de los riñones nativos, las fístulas arteriovenosas posteriores a biopsias por punción suelen presentar una evolución benigna; sin embargo, en el riñón trasplantado suelen ser bastante perniciosas.

El diagnóstico requiere un alto grado de sospecha, sobre todo cuando se sabe que el paciente ha presentado hematuria posterior a una biopsia percutánea. Otros signos de formación de fístula arteriovenosa incluyen el inicio de un frémito sobre el injerto, el deterioro de la función renal y la presencia de fibrosis y arteriolopatía en la biopsia. El diagnóstico se confirma por arteriografía, evidenciándose una rápida aparición del medio de contraste en la vena renal. El tratamiento depende del tamaño y de las alteraciones hemodinámicas, determinadas por el grado de robo vascular, que es la cantidad de flujo sanguíneo que pasa a la fístula en comparación con la cantidad de flujo en las arteriolas que llega a la corteza. La embolización es la única maniobra terapéutica para cerrar la anomalía, debido a que por lo general es muy profunda para abordarse de manera quirúrgica. La embolización produce infarto del tejido que recibe irrigación arterial del vaso involucrado, por lo general de 20 a 33% de la masa renal distal. Las principales complicaciones de dicho procedimiento son la propagación del trombo proximalmente, que produce afectación de la función renal, y la infección del tejido infartado. El procedimiento no suele mejorar la función renal, pero sí reducir la progresión del trastorno. La fístula arteriovenosa es entonces una complicación grave que puede reducir de modo significativo la supervivencia del injerto.[19]

FÍSTULA URINARIA

La incidencia es variable, pudiendo ser de 0.8 a 23%, y en muchos de los casos se produce por fallas técnicas que van a causar una insuficiencia vascular, isquemia y necrosis del uréter. Se ha descrito una menor incidencia de fuga urinaria con el uso del catéter doble J ureteral, por lo que la mayoría de los especialistas lo utilizan de forma sistemática, mientras que otros sólo lo usan cuando hay dificultad en la realización de la anastomosis.

Aunque las fístulas urinarias pueden producirse en cualquier lugar de la vía urinaria, se presentan con más frecuencia a nivel de la anastomosis ureterovesical.

Los datos clínicos aparecen de manera temprana y consisten en salida de orina por el drenaje quirúrgico o, si éste se ha retirado, por aumento de volumen en la zona del trasplante y disminución de la diuresis. El diagnóstico se realiza mediante análisis del líquido que se obtiene a través del tubo de drenaje quirúrgico o por punción de la colección. Se debe hacer diagnóstico diferencial con un linfocele,

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

determinando los niveles de creatinina en el líquido obtenido (superiores a los niveles de creatinina en plasma en caso de que se trate de orina.) La gammagrafía, la cistografía, la urografía y la pielografía retrógrada permiten determinar la localización y el tamaño de la misma. El tratamiento depende de la localización y de la gravedad. Gran parte de los casos se resuelven de manera conservadora mediante derivación con catéter doble J o sonda vesical. El tratamiento endourológico es definitivo en 66% de los casos.[20]

RESULTADOS DE UTILIZACIÓN DE INJERTOS RENALES CON VARIANTES ANATÓMICAS VASCULARES

Basaran y col. informaron de datos de una serie de 1 095 pacientes; de éstos, 72 (7.2%) requirieron anastomosis de múltiples arterias (grupo I) y 1 016 (92.8%) anastomosis de arteria única. En su seguimiento y análisis concluyen que no encuentran diferencias en cuanto a supervivencia a corto y a largo plazo del injerto y del paciente, niveles de creatinina sérica, incidencia de hipertensión posoperatoria, rechazo, necrosis tubular aguda y complicaciones vasculares y urológicas. Recomiendan que se usen los injertos renales con arterias múltiples, por sus excelentes resultados.[5]

Bererdinelli informó de los resultados de una serie de 266 pacientes divididos en tres grupos. El grupo I estuvo conformado por 213 pacientes (80%) con arteria renal única. El grupo II incluyó a 11 individuos (4.1%) con dos o tres arterias en quienes se realizó anastomosis intracorpóreas independientes de cada arteria renal a los vasos iliacos. El grupo III lo conformaron 42 personas (15.7%) que presentaban múltiples arterias o arteria renal única con enfermedad vascular intrínseca, lo que ameritó reconstrucción extracorpórea bajo condiciones de hipotermia. Encontró que no hay diferencias significativas en la incidencia de complicaciones vasculares en pacientes con arterias múltiples o con enfermedad vascular intrínseca del injerto, ya sea reconstruida *in situ* o en cirugía de banco, pero sí señala niveles más altos de creatinina a la semana y al año de seguimiento en el grupo II. Concluyó que el uso de reconstrucciones vasculares *ex vivo* puede ampliar las indicaciones y los criterios de aceptación de donadores vivos que presenten arterias renales múltiples o enfermedad renal intrínseca.[2]

Mikayama y col. describen una serie de 393 pacientes; de ellos, 96 (24.4%) presentaban arterias renales múltiples. Estos investigadores realizaron reconstrucción vascular en 53 pacientes (13.5%) y en 43 (10.9%) hicieron ligadura de arterias renales pequeñas, sin encontrar diferencias significativas entre el grupo con arterias únicas y el de arterias múltiples del injerto en cuanto a tiempo de isquemia caliente, niveles de creatinina, incidencia de complicaciones vasculares,

urológicas ni episodios de rechazo. Concluyeron que los injertos con arterias renales múltiples pueden utilizarse con mucho éxito en el trasplante renal.[3]

RESULTADOS DE LA EXPERIENCIA DE LA UNIDAD DE TRASPLANTES DEL CMN "SIGLO XXI"

Se realizaron 477 trasplantes renales durante el periodo del estudio: 57.65% de los receptores fueron del sexo masculino (275 pacientes) y 42.34% del femenino (202 pacientes). La distribución por edad se muestra en la figura 24–15.

En cuanto a los receptores, 67.9% eran del grupo sanguíneo O (324), 23.4% del grupo A (112), 7.3% del grupo B (35) y 1.25% del grupo AB.[6]

En cuanto a los donadores, en 85.5% de los casos se trató de donador vivo (408) y en 14.4% de donador cadavérico (69); 55.3% de los donadores fueron del sexo femenino (247) y 44.6% del masculino (199). Sin embargo, en el caso de donadores cadavéricos, 65.7% fueron del sexo femenino *vs.* 34.2% del sexo masculino.

En la evaluación vascular preoperatoria del donador vivo se utilizó angiografía convencional con punción femoral del año 2001 a noviembre 2005 (338 pacientes, 82.8%), y posteriormente angiorresonancia en 70 pacientes (17.1%).

Se identificaron arterias múltiples unilaterales en 12.99% (53 casos) y bilaterales en 5.88% (24), para una incidencia global de 18.8% (77 pacientes).

En la cirugía se encontraron arterias múltiples en 22.83% de los pacientes. La distribución según el número de arterias se muestra en la figura 24–16.

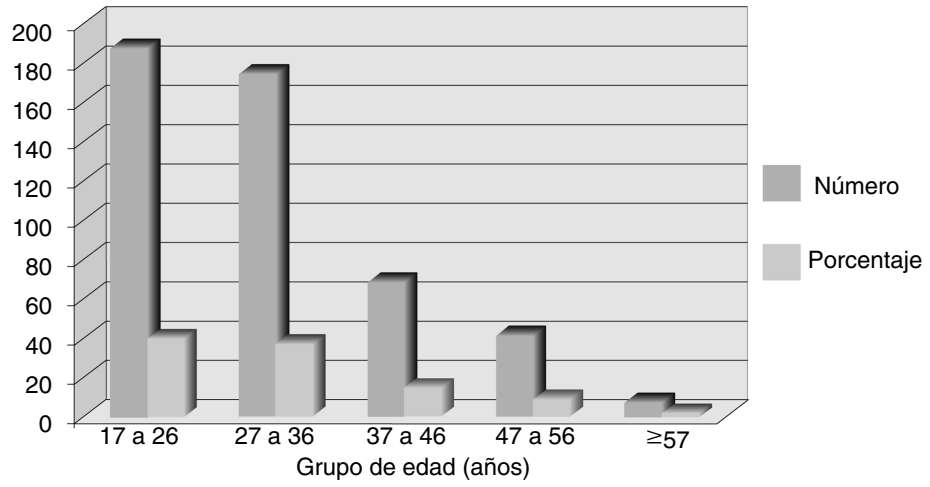


Figura 24–15. Distribución por edad en trasplante renal en la serie del CMN "Siglo XXI".

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

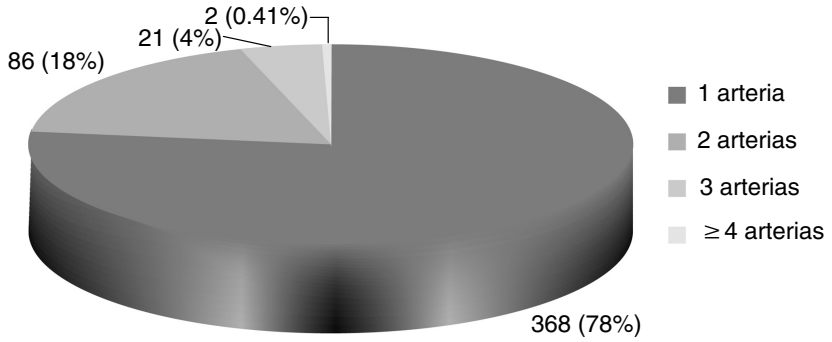


Figura 24–16. Distribución en cirugías con arterias múltiples. Experiencia en el CMN "Siglo XXI".

Esto resulta en una precisión global de la valoración vascular preoperatoria de 82.4%. En la reconstrucción quirúrgica de las arterias múltiples en cirugía de banco se realizó anastomosis latero–lateral (LL) entre dos arterias, anastomosis término–lateral (TL) de una arteria menor a la principal y una combinación de las dos técnicas anteriores (LL + TL) para anastomosar tres arterias. En casos de donador cadavérico se dejó parche de aorta con dos arterias y ligadura de una rama polar superior (cuadro 24–1).

Tuvieron venas múltiples 72 pacientes (15%), en 58 se realizó ligadura de una vena de menor calibre dejando la vena principal, en 10 se realizó ligadura de dos o más venas y en 4 casos se dejó parche de cava con dos venas.

La anastomosis de la arteria renal principal a la iliaca interna se realizó en 80.7% de los casos (385 pacientes) y a la iliaca externa en 19.25% (92). En 8 pacientes se hizo anastomosis de una arteria polar inferior a la epigástrica inferior.

La media de creatinina al primero, tercero, quinto y séptimo días posoperatorios en el grupo con arterias múltiples y con arterias únicas se muestra en la figura 24–17.

Cuadro 24–1. Pacientes que recibieron trasplante de enero de 2001 a diciembre de 2006. Tratamiento de las variantes vasculares arteriales

Técnica quirúrgica	Número	Porcentaje
Anastomosis LL de dos arterias	66	57.39
Anastomosis TL de una arteria menor a la mayor	11	9.56
Anastomosis LL + TL	7	6.08
Ligadura de arteria polar superior	26	22.60
Dos arterias en parche de aorta	5	4.34
Total	**109**	**100**

LL: latero–lateral; TL: término–lateral.

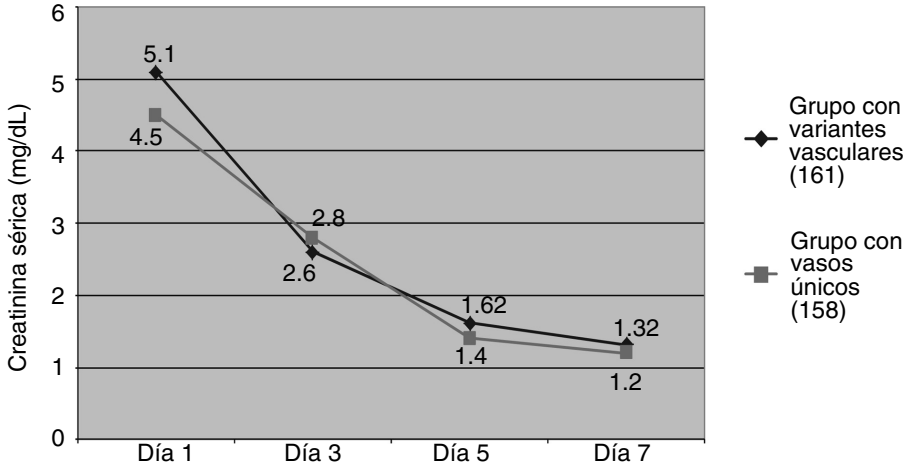


Figura 24–17. Media de creatinina en los días uno, tres, cinco y siete posoperatorios en anastomosis con arterias múltiples y con arterias únicas en el CMN "Siglo XXI".

En el seguimiento desde el primer año y hasta el quinto, la media de creatinina para el grupo de arterias múltiples y para el grupo con arterias únicas se muestra en la figura 24–18.

Hubo fístula urinaria en 2.48% de los casos (4 pacientes) con arterias múltiples y trombosis del injerto en 1.2% (2 casos) en el grupo con arterias únicas.

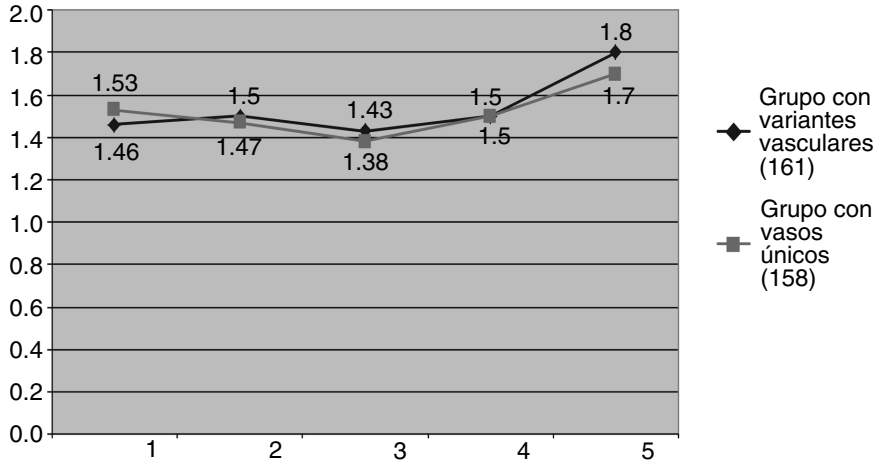


Figura 24–18. Media de creatinina observada en el seguimiento desde el primero hasta el quinto año postrasplante en procedimientos con arterias múltiples y arterias únicas en el CMN "Siglo XXI".

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

DISCUSIÓN

Diferentes estudios epidemiológicos indican una mayor incidencia de enfermedad renal crónica en el sexo masculino,[21,22] En nuestro estudio observamos un comportamiento similar. Paradójicamente, la proporción de donadores del sexo femenino supera a la de los varones, y más interesante aún, en el caso de los donadores fallecidos los del sexo femenino duplican a los del sexo masculino, lo que sugiere algún patrón cultural en cuanto a la decisión de donación de órganos por parte de los familiares del potencial donador de muerte encefálica.

Es interesante notar que 75.6% de los pacientes tienen entre 17 y 46 años de edad, son pacientes jóvenes y en edades económicamente productivas, y el acceso a un trasplante renal les devuelve la capacidad de reintegrarse a sus actividades laborales, a diferencia de los pacientes en hemodiálisis.[23]

La distribución de grupos sanguíneos en este estudio de pacientes con trasplante sigue una tendencia similar a la de poblaciones mexicanas.[24]

En EUA, en una revisión histórica de la evaluación renovascular de donadores vivos se observa que 98% de los centros de trasplantes utilizaban arteriografía convencional en 1995; en cambio, para el año 2007, 73% de los centros ya usaban angiotomografía computarizada; 6% angiorresonancia, y sólo 9% arteriografía convencional.[25] En la Unidad de Trasplantes del CMN "Siglo XXI" antes de noviembre de 2005 se utilizaba arteriografía convencional en 100% de los pacientes y en años sucesivos se usa angiorresonancia en 100% de ellos. La precisión global de las técnicas utilizadas en el CMN "Siglo XXI" es similar a las señaladas por otros autores.[26]

Según la experiencia de los autores de este capítulo, la incidencia de variantes vasculares está entre las más altas publicadas en la literatura médica. Esto se puede interpretar como una alta incidencia en la población o como una alta aceptación por parte del centro de trasplantes de pacientes con arterias múltiples, hecho que en algunos centros es considerado un factor importante para no aceptar a un potencial donador. En la reconstrucción vascular de estas variantes anatómicas se utilizan diferentes alternativas, muchas de ellas con técnicas microquirúrgicas.[4,7,8] Al comparar la incidencia de complicaciones vasculares y la función del injerto a corto y mediano plazo basándose en los niveles séricos de creatinina entre el grupo de arteria única y arterias múltiples del injerto renal, no hay evidencia de diferencias importantes, de modo similar a series previamente comentadas.[2,3,5]

CONCLUSIONES

Un importante porcentaje de los donadores renales presentan variaciones anatómicas vasculares renales, ya sea venosas o arteriales. Se utilizan técnicas de re-

construcción vascular variadas y de diferente complejidad. No se identificaron diferencias en la función del injerto ni en la incidencia de complicaciones vasculares entre el grupo con arterias únicas y múltiples del injerto y el grupo control con una sola arteria. Las variantes anatómicas vasculares no deben ser la causa de descartar potenciales donadores renales con función renal normal para ambos riñones. El grupo de cirujanos de trasplante debe tener entrenamiento y experiencia en técnicas de cirugía vascular y microquirúrgicas, para disminuir al mínimo las complicaciones secundarias a la existencia de variantes anatómicas.

RECOMENDACIONES

Se debe estimular el conocimiento y el entrenamiento en técnicas de reconstrucción vascular y técnicas microquirúrgicas en los cirujanos de trasplante, de manera que no se tenga que descartar a un potencial donador por el hecho de que presente variantes vasculares, considerando la escasez de donadores ideales y los buenos resultados informados en las diferentes series. Todos estos pacientes deben aceptarse como potenciales donadores de riñón para trasplante. Todos los médicos cirujanos de trasplante deberán cumplir un periodo de entrenamiento mínimo de dos años, participando en un promedio de 50 trasplantes renales por año, que les permita aprender las diferentes técnicas de reconstrucciones vasculares del injerto renal con variantes anatómicas, además del aprendizaje de la nefrectomía del donante vivo y de la procuración de órganos de donante cadavérico, ya que la procuración adecuada de los órganos con o sin variantes anatómicas es un factor determinante para el éxito del trasplante renal.

REFERENCIAS

1. **Gracida C, Espinoza R, Cedillo U, Cancino J:** Kidney transplantation with living donors: nine years of follow–up of 628 living donors. *Transplant Proc* 2003;35:946–947.
2. **Berardinelli L:** Best results in living donor transplantation using an aggressive policy in microsurgical bench reconstruction of nonoptimal arterial supply. *Transplant Proc* 2006; 38:991–993.
3. **Mikayama K, Tanabe K, Ishida H *et al.:*** Successful renovascular reconstruction for renal allografts with multiple renal arteries. *Transplantation* 2003;6(75):828–832.
4. **Esroz S, Tuzuner A, Erkek B, Esen S:** Double renal arteries in living–related kidney transplantation. *Transplant Proc* 2000;32:604.
5. **Basaran O, Moray G, Emiroglu R, Alevli F, Haberla M:** Graft and patient outcomes among recipients of renal grafts with multiple arteries. *Transplant Proc* 2004;36:102–104.
6. **Kabalin JN:** Surgical anatomy of the retroperitoneum, kidneys and ureters. En: *Campbell's Urology.* 8ª ed. Filadelfia, Saunders, 2002:25–27.
7. **Han D, Choi S, Kim S:** Microsurgical reconstruction of multiple arteries in renal transplantation. *Transplant Proc* 1998;30:3004–3005.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

8. **De Rosa P, Santangelo M, Scala A, Vallefuoco DM:** Difficult vascular conditions in kidney transplantation. *Transplant Proc* 2006;38:1040–1043.
9. **Morrisey PE, Monaco A:** Living Kidney Donation: Evolution and technical aspects of donor nephrectomy. *Surg Clin N Am* 2006;86:1219–1235.
10. **Sarin PK, Dhanda R, Siwach V *et al.:*** Bridging of renal arteries: a simple technique for the management of double arteries in living donor renal allograft transplantation. *Transplant Proc* 2003;35:35–36.
11. **Aulakh BS, Singh SK, Kaur N, Singh A *et al.:*** Three–legged pair of pants anastomosis: a rare technique for renal transplantation. *Transplant Proc* 2004;36:2191–2193.
12. **Chautems RC, Mourad M, Malaise J *et al.:*** Inferior epigastric artery for revascularization of lower polar arteries in renal transplantation. *Transplant Proc* 2000;32:441–442.
13. **Davari HR, Malek HSA, Salahi H *et al.:*** Sequential anastomosis of accessory renal artery to external iliac artery in the management of renal transplantation with multiple arteries. *Transplant Proc* 2003;35:329–331.
14. **Sanni A, Wilson CH, Wyrley BH *et al.:*** Donor risk factors for renal graft thrombosis. *Transplant Proc* 2007;39:138–139.
15. **Polak WG, Jezior D, Garcarek J *et al.:*** Incidence and outcome of transplant renal artery stenosis: single center experience. *Transplant Proc* 2006;38:131–132.
16. **Voiculescua A, Schmitz M, Hollenbeck M *et al.:*** Management of arterial stenosis affecting kidney graft perfusion: a single–centre study in 53 patients. *Am J Transplantat* 2005;5: 1731–1738.
17. **Orlic P, Vukas D, Drescik I *et al.:*** Vascular complications after 725 kidney transplantations during 3 decades. *Transplant Proc* 2003;35:1381–1384.
18. **Asztalos L, Olvasztó S, Hedor R *et al.:*** Renal artery aneurysm at the anastomosis after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2006;38:2915–2918.
19. **Kahan B:** *Principles and practice or renal transplantation.* Londres, Martin Dunitz Ltd., 2001:229–230.
20. **Gutiérrez del Pozo R, Peri–Cusi L, Alcaraz AA:** Complicaciones quirúrgicas del trasplante renal. En: Ortega F, Campistol F (eds.): *Trasplante renal*. 1ª ed. España, Editorial Médica Panamericana, 2007:118–120.
19. **McClellan W:** Epidemiology and risk factors for chronic kidney disease. *Med Clin N Am* 2005;89:419–455.
20. **Vukusich A, Alvear F, Villanueva P *et al.:*** Epidemiología de la insuficiencia renal aguda grave. Un estudio prospectivo multicéntrico en la región metropolitana. *Rev Med Chile* 2004;132:1355–1361.
21. **Shih F, Lee P, Wang J *et al.:*** Changes in quality of life and working capacity before and after kidney transplantation. *Transplant Proc* 1999;31:1981–1984.
22. **Del Peón HL, Pacheco CM, Zavala RM *et al.:*** Frecuencia de grupos sanguíneos e incompatibilidades ABO y Rh D en La Paz, Baja California Sur, México. *Salud Púb Méx* 2002; 44(5):406–412.
23. **Mandelbrota D, Pavlakisa M, Danovitch G *et al.:*** The medical evaluation of living kidney donors: A survey of US transplant centres. *Am J Transplant* 2007;7:2333–2343.
24. **Díaz J, Guirado L, Facundo C *et al.:*** Assessment of the arteries in living kidney donors: Correlation of magnetic resonance angiography with intraoperative findings. *Transplant Proc* 2006;38:2376–2377.

25

Cáncer de próstata

Eduardo A. Serrano Brambila, Guillermo Montoya Martínez, Efraín Maldonado Alcaraz

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es la degeneración maligna de las células que componen este órgano. Gran parte de los tumores se derivan del epitelio que reviste los acinos prostáticos, es decir, se trata de adenocarcinomas.

El cáncer de próstata es el tumor maligno más común en los varones después del de piel. Prácticamente representa 25% de los tumores malignos diagnosticados en los varones. El Instituto Nacional de Cáncer *(National Cancer Institute)* de EUA prevé que en 2013 habrá 29 000 muertes por cáncer de próstata y casi 240 000 nuevos casos por año.[1]

La mayor incidencia se presenta en los hombres suecos (82/100 000), mientras que una de las menores incidencias a nivel mundial se observa en los japoneses (15/100 000). Sin embargo, cuando estos últimos emigran hacia EUA y adoptan la dieta occidental aumenta su riesgo de padecer cáncer de próstata de manera equiparable al de los sujetos blancos estadounidenses.

El riesgo de la enfermedad aumenta con la edad; 85% de los casos se diagnostican después de los 65 años de edad, pero la edad máxima de presentación es entre los 70 y 74 años de edad. En series de necropsia se han documentado lesiones microscópicas de cáncer de próstata en 30% de los varones después del quinto decenio de la vida, en 50% en el sexto y en más de 75% de aquellos mayores de 85 años de edad.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

CAUSAS

A pesar de que el origen de este padecimiento no se conoce aún, cada vez queda más claro que los factores genéticos, algunos hormonales y otros ambientales tienen un papel decisivo en la aparición de esta enfermedad.

El riesgo de padecer cáncer de próstata de forma esporádica es de 8% aproximadamente, mientras que en los varones cuyo padre o hermano lo han padecido aumenta a 15%; cuando ambos, es decir, padre y hermano, padecieron cáncer de próstata el riesgo es de 30%.

Los casos de cáncer de próstata familiar se han asociado a la mutación del gen HPC–1, localizado en el cromosoma 1. Además, se han identificado muchos otros genes que incrementan la susceptibilidad a padecer esta enfermedad, pero la naturaleza tan heterogénea del cáncer de próstata dificulta el establecimiento de sus bases genéticas.

Los andrógenos, específicamente la dehidrotestosterona, son fundamentales en el desarrollo normal de la próstata y de los genitales masculinos. Una deficiencia de dicho andrógeno parece proteger contra el cáncer de próstata y es posible que tenga una relación directa entre las razas y su respectiva incidencia de cáncer de próstata.

Respecto de los factores ambientales, se ha establecido una clara relación entre el consumo de grasas en la dieta, en particular las poliinsaturadas, con la incidencia y la mortalidad del cáncer de próstata. La obesidad es otro de los factores asociados, probablemente por el incremento en el estrés oxidativo.

Otro factor asociado a la patogenia del cáncer de próstata es la inflamación, asociada o no a infección, la cual constituye una de las ramas de investigación más activas actualmente sobre el origen de esta enfermedad.

No se han establecido nexos claros entre actividad sexual, vasectomía, tabaquismo y cáncer de próstata.

PATOLOGÍA

Más de 95% de los cánceres primarios de la próstata son adenocarcinomas; de 1 a 4% son tumores de células transicionales y el resto son tumores raros, como los sarcomas, los adenocarcinomas tubulares y los adenocarcinomas mucinosos. Estos tres últimos generalmente tienen mal pronóstico.

Actualmente el grado de diferenciación se establece de acuerdo con la clasificación de Gleason, en la que se toman en cuenta los dos grados predominantes, se suman y se establece un patrón de entre 2 y 10, correspondiendo 2 a un tumor bien diferenciado y 10 a un tumor indiferenciado (figura 25–1).

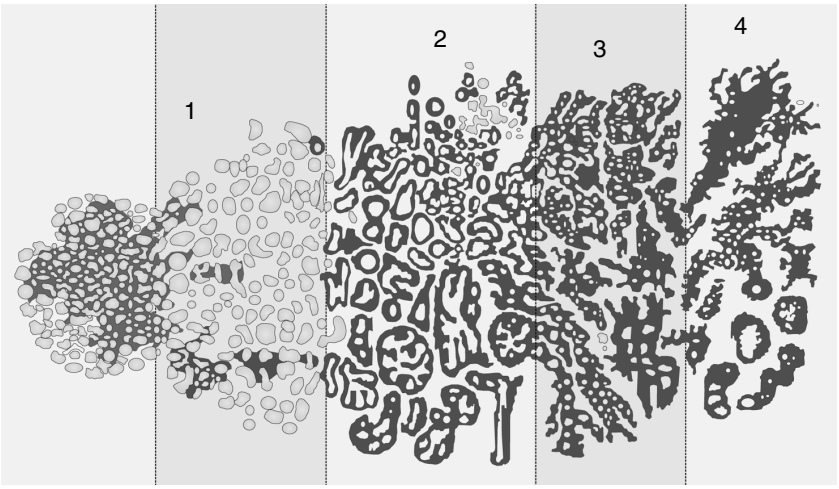


Figura 25–1. Clasificación de Gleason.

SÍNTOMAS

En las etapas iniciales el cáncer de próstata rara vez ocasiona algún síntoma; es solamente a través del tacto rectal y de la determinación del antígeno prostático específico (APE) que se logra sospechar su presencia. A veces puede haber síntomas relacionados con el crecimiento tumoral regional: obstrucción urinaria, síntomas irritativos urinarios bajos, hematuria, hematospermia o disfunción eréctil. En etapas tardías los síntomas metastásicos incluyen dolor óseo, pérdida de peso, malestar general e incluso compresión espinal con déficit neurológico.

SIGNOS

El tacto rectal es una herramienta fundamental en el diagnóstico de esta enfermedad, a pesar de que depende de la experiencia del médico su interpretación; sin embargo, junto con el APE conforman un recurso hasta ahora insustituible. El cáncer de próstata puede cambiar la consistencia de la glándula, tornándola indurada, aunque en etapas iniciales un nódulo en su superficie o la simple asimetría de sus mitades debe hacer el diagnóstico de sospecha.

El diagnóstico diferencial se debe hacer con hiperplasia prostática, en cuyo caso la alteración predominante es el aumento de volumen de la glándula. Los

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

nódulos prostáticos deberán diferenciarse de litiasis prostática, prostatitis tuberculosa, flebolitiasis rectal e incluso de zonas de infarto prostático. Lo anterior corresponderá exclusivamente al urólogo, a quien se debe referir todo paciente con sospecha de cáncer de próstata.

El tacto rectal de la próstata se debe hacer en todos los individuos a partir de los 40 años de edad, de forma bianual, hasta los 50 años. A partir de los 50 se debe realizar anualmente y siempre correlacionarlo con el APE.

ESTUDIOS PARACLÍNICOS

Antígeno prostático específico

Actualmente el mejor método para establecer el diagnóstico de sospecha del cáncer de próstata es la combinación del tacto rectal y el APE. Este último es una enzima secretada por la próstata, que participa en la licuefacción fisiológica del semen. Sus concentraciones en él son muy altas, mientras que en el suero sanguíneo sus cifras son muy bajas. La mayor parte del APE en sangre circula unido a la α–antiquimotripsina (65 a 90%) y sólo de 10 a 35% circula libre. El valor del APE considerado como normal es de hasta 4 ng/mL en sangre; cuando es superior a esta cifra se debe corroborar con el estudio de otra muestra. Si los niveles de APE se encuentran entre 4 y 10 ng/mL es importante contar con una determinación de la fracción libre del APE, puesto que el cáncer de próstata disminuye sus niveles. Hoy en día la relación considerada como normal entre el APE total y el APE libre es de más de 21%, por lo que toda cifra menor será sospechosa. Lo anterior es un auxiliar en el diagnóstico diferencial de otras entidades que pueden incrementar el APE, como prostatitis, hiperplasia prostática de gran volumen, infarto prostático y aumento del APE posterior a manipulación prostática.

Fosfatasa ácida prostática

Se trata de otra enzima secretada principalmente por la próstata; su aumento, además de ser inespecífico (por producirse en otros órganos y tejidos), se relaciona con enfermedad metastásica por cáncer de próstata. Ha caído en desuso tras el advenimiento del APE.

Biopsia prostática

Se recomienda realizar biopsias prostáticas guiadas por ultrasonido transrectal en los pacientes que tengan un tacto rectal sospechoso o un APE incrementado,

o ambos. En la actualidad se recomienda tomar 12 biopsias, principalmente de la zona periférica de la glándula y de las zonas que al tacto o al ultrasonido sean sospechosas. Por lo general el cáncer de próstata es hipoecoico en relación con el tejido prostático normal. Sin embargo, más de 50% de los tumores no producen cambios visibles por ultrasonido, por lo que el solo ultrasonido transrectal, sin la toma de biopsias, no se justifica en pacientes con sospecha de cáncer de próstata.

Las biopsias prostáticas son el único método para hacer el diagnóstico de certeza de esta enfermedad.

Estudios de imagen

No hay estudios de imagen capaces de detectar con una adecuada sensibilidad los tumores prostáticos ni su extensión. Sin embargo, su principal utilidad es la de documentar la presencia de enfermedad extraprostática.

La tomografía axial computarizada está indicada en quienes de inicio se detecta un tumor localmente avanzado al realizar el tacto rectal, con APE mayor de 20 ng/mL, o en quienes se documenta un tumor no bien diferenciado en las biopsias.

La gammagrafía ósea es el estudio más sensible para el diagnóstico de metástasis a hueso. Está indicada en pacientes con APE mayor de 20 ng/mL o con sospecha clínica de metástasis por dolor.

La urografía excretora es útil para evaluar la posibilidad de uropatía obstructiva secundaria a invasión tumoral.

Se debe siempre realizar una telerradiografía del tórax, en posición posteroanterior, para descartar metástasis pulmonares, las cuales afortunadamente son raras.

La resonancia magnética y la resonancia magnética con espectroscopia endorrectal se pueden utilizar para la búsqueda de extensión local de la enfermedad, pero su utilidad aún se encuentra en estudio.

La gammagrafía con anticuerpos monoclonales prostáticos marcados con indio–111 permite la identificación de depósitos extraprostáticos de células tumorales. Sin embargo, su uso no se ha extendido, debido a su baja sensibilidad.

ETAPIFICACIÓN

La correcta etapificación de los pacientes es fundamental para indicar el tratamiento óptimo. Su finalidad es predecir, con base en la información clínica y paraclínica del paciente, la extensión exacta de la enfermedad y su pronóstico.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

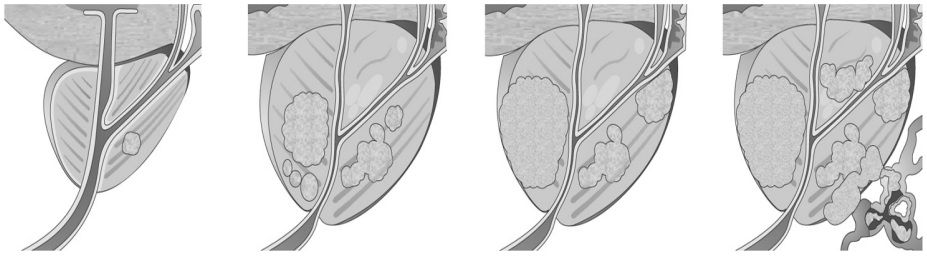


Figura 25–2. Clasificación TNM.

La etapificación puede ser clínica o patológica. La etapificación clínica se realiza antes del tratamiento oncológico del paciente con base en el tacto rectal, el APE, la suma de Gleason y los hallazgos radiográficos, cuando se hayan indicado estos estudios.

En cambio, la etapificación patológica necesita el estudio de la pieza quirúrgica, una vez que se hayan extirpado la próstata, las vesículas seminales y los ganglios linfáticos.

El estudio histopatológico podrá situar de forma mucho más precisa el grado y la extensión de la enfermedad; asimismo, precisará el grado histológico del tumor, la presencia o ausencia de tumor en los márgenes quirúrgicos, la invasión a vesículas seminales y la afección o no de los ganglios linfáticos pélvicos. También permite situar perfectamente a los pacientes dentro de la clasificación TNM (figura 25–2).

Para la etapificación clínica actualmente se cuenta con nomogramas bastante exactos. Por ejemplo, Alan W. Partin y Patrick C. Walsh se basaron en la información obtenida de 5 730 pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata, conocida mundialmente como las tabla de Partin, las cuales de acuerdo con la etapa clínica, la suma de Gleason de las biopsias y el APE pueden predecir la etapa de la enfermedad y asignar a los pacientes a uno de los grupos con:[2]

1. Enfermedad confinada al órgano.
2. Extensión extracapsular prostática.
3. Invasión a glándulas seminales.
4. Pacientes con metástasis ganglionares.

Con nomogramas como éstos se apoya la decisión de someter a los pacientes a vigilancia, prostatectomía radical, prostatectomía radical neuropreservadora, linfadenectomía pélvica durante la prostatectomía radical, braquiterapia o radioterapia, procurando el mejor beneficio con el menor riesgo posible en cada caso.[3]

T (tumor)	TX	Tumor primario no evaluable
	T0	Sin evidencia de tumor primario
	T1	Tumor no palpable
	T1a	Tumor en menos de 5% del tejido resecado por RTUP
	T1b	Tumor en más de 5% del tejido resecado por RTUP
	T1c	Tumor encontrado mediante biopsia prostática y APE alto
	T2	Tumor confinado a la próstata
	T2a	Tumor en un solo lóbulo prostático
	T2b	Tumor en ambos lóbulos prostáticos
	T3	Tumor palpable que sale de la próstata
	T3a	Tumor con extensión extraprostática unilateral o bilateral
	T3b	Tumor que invade las vesículas seminales
	T4	Tumor que invade estructuras u órganos vecinos
N (nódulo)	Nx	No se pueden evaluar los ganglios regionales
	N0	Ausencia de metástasis ganglionares regionales
	N1	Metástasis a ganglios regionales
M (metástasis)	MX	No es posible evaluar la metástasis a distancia
	M1	Metástasis a distancia
	M1a	Metástasis a ganglios no regionales
	M1b	Metástasis a hueso
	M1c	Metástasis a otros sitios a distancia

RTUP: resección transuretral de la próstata; APE: antígeno prostático específico.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

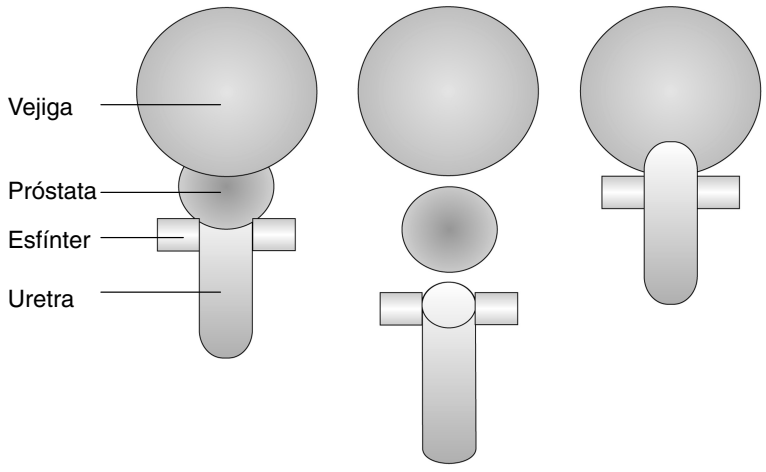


Figura 25–3. Esquema que ilustra los pasos a seguir en una prostatectomía radical.

TRATAMIENTO

La decisión del tratamiento óptimo para los pacientes es un proceso complejo que requiere tomar en cuenta no sólo los parámetros de la enfermedad por sí misma, sino involucrar elementos de decisión, como las preferencias del paciente, los recursos tecnológicos disponibles, el costo, etc. Esta complejidad aumenta en relación con el número creciente de opciones de tratamiento, algunos de ellos equivalentes en términos de eficacia. Las opciones terapéuticas se dividen de acuerdo con las etapas de la enfermedad: cáncer de próstata confinado al órgano, cáncer localmente avanzado y enfermedad sistémica.

Enfermedad confinada al órgano

La etapificación final de la enfermedad depende del informe que el patólogo haga de la pieza quirúrgica.

En general, cuando se demuestra que el tumor se encuentra confinado a la próstata y esto se correlaciona con la caída del APE a niveles indetectables se considera que el paciente está curado, hasta no demostrar lo contrario durante su seguimiento. En caso de que el tumor se encuentre por fuera de la próstata, hacia el tejido circundante o hacia las vesículas seminales, se considera que la enfermedad está localmente avanzada, por lo que el paciente generalmente amerita tratamiento complementario, como radioterapia o bloqueo androgénico, aspectos que se tratan más adelante.

Enfermedad localmente avanzada y sistémica

Los cánceres de próstata avanzados se presentan en uno de cada tres pacientes en el momento de su diagnóstico. El tratamiento del cáncer de próstata localmente avanzado y sistémico muchas veces requiere un abordaje multimodal.

La deprivación androgénica total (DAT) es la terapéutica de elección para el cáncer de próstata avanzado; se puede realizar mediante castración médica o quirúrgica, como tratamiento primario en pacientes con enfermedad localizada, coadyuvante a la radiación o tratamiento para recurrencia bioquímica después del tratamiento localizado.[6]

En la próstata, la testosterona es reducida rápidamente por la 5α–reductasa en DHT.[7] Para que la DAT sea eficaz contra el cáncer de próstata, la disminución de la testosterona sérica debe traducirse en una reducción de los andrógenos intraprostáticos. A pesar de la disminución de aproximadamente 94% de la testoste-

rona sérica con la DAT, las concentraciones intraprostáticas de testosterona y DHT permanecen sólo en 70 a 80%.[8] Se sugiere que el origen suprarrenal de los andrógenos intraprostáticos residuales es por la correlación de dehidroepiandrosterona sérica (DHEA) con la testosterona y DHT intraprostáticas. Estos hallazgos muestran que existe el potencial para intensificar los efectos de la DAT en el tejido prostático.[8]

La DAT se puede lograr con la castración médica o por medio de orquiectomía quirúrgica. La castración médica es favorecida en general por los pacientes, debido a los efectos psicológicos y la naturaleza irreversible de la orquiectomía.[9] La orquiectomía bilateral es significativamente menos costosa que la castración médica.[10]

El mecanismo común de los diversos medios de la castración médica es la supresión de la liberación de LH de la hipófisis anterior. La administración de estrógenos, como dietilestibestrol, suprime la liberación hipofisaria de LH y la secreción de testosterona resultantes por las células de Leydig en los testículos.[11] Sin embargo, el tratamiento con dietilestibestrol también se asocia con muertes cardiovasculares,[12] por lo que ya no se utiliza.

Por otra parte, los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) se utilizan comúnmente para la castración médica. Los agonistas GnRH se administran por vía subcutánea o intramuscular y son de liberación sostenida. La estimulación continua de la hipófisis por parte de los agonistas de GnRH sobrepasa la producción endógena de GnRH pulsátil y suprime la liberación de LH, lo que resulta en testosterona sérica baja.[13] Los agonistas GnRH sintéticos incluyen leuprolida, buserelina, goserelina, triptorelina e histrelina. Una desventaja potencial de los agonistas de la GnRH es el aumento de las concentraciones séricas de testosterona al inicio del tratamiento y la posibilidad de que induzcan (como consecuencia) una estimulación del cáncer de próstata. Los efectos de la oleada inicial de testosterona pueden ser bloqueados por antagonistas del RA.[14] Por otra parte, la administración de antagonistas de la GnRH, como degarelix,[15] no induce un aumento de la testosterona.

Los beneficios de la DAT en la enfermedad avanzada incluyen la disminución de eventos asociados al tumor, tales como la compresión de la médula espinal, metástasis extraesqueléticas, fracturas patológicas y obstrucción ureteral. La bicalutamida, la nilutamida y la flutamida son antagonistas no esteroideos del RA que se utilizan con frecuencia para el bloqueo hormonal como tratamiento de primera línea.[16]

De ellos, la bicalutamida se une al RA con mayor afinidad y tiene una vida media más larga, por lo que generalmente es la más favorecida.[17] Es importante destacar que estos antagonistas no esteroideos del RA pueden también tener actividad agonista del RA, sobre todo en determinadas circunstancias asociadas al cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC).[18–21]

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Deprivación androgénica total continua *vs.* deprivación androgénica total intermitente

El efecto antitumoral de la DAT intermitente en comparación con la DAT continua ha sido tema de debate.

Por un lado, el tratamiento intermitente permite tratar al paciente con ciclos de medicamento,[22] sin someterlo a los efectos secundarios y al costo del uso continuo, y al parecer el efecto sobre el tumor es equivalente al del tratamiento continuo.[23–26]

Aunque la evidencia actual sugiere que la DAT intermitente puede ser razonable para algunos pacientes con cáncer de próstata sensible a hormonas,[23] todavía hay preguntas sobre la selección de pacientes, el tiempo y metodología de la DAT intermitente.[27]

El SWOG 9346 es un estudio al azar en curso en el que se pretende reunir 512 pacientes, con el objetivo principal de determinar si el tratamiento en personas con cáncer de próstata metastásico sensible a hormonas, de reciente diagnóstico, con DAT intermitente *vs.* DAT continua resulta en una supervivencia equivalente.[28]

A la fecha, éste sería el mayor estudio aleatorizado de comparar la DAT continua con la DAT intermitente, por lo que se esperan resultados más definitivos.

Deprivación androgénica total como tratamiento coadyuvante

La radioterapia externa asociada al tratamiento hormonal para bloqueo androgénico total ha demostrado tasas de supervivencia mayores que cualquiera de las opciones en forma aislada. No obstante, se requiere individualizar el tratamiento dependiendo de diversos factores, como la esperanza de vida del paciente y sus preferencias, así como de la experiencia del grupo de trabajo que se enfrente a la decisión terapéutica.

En un metaanálisis de estudios aleatorizados en pacientes afectados por cáncer de próstata localmente avanzado se encontró que el tratamiento hormonal a largo plazo asociado a la radioterapia tiene beneficios significativos para falla bioquímica, supervivencia cáncer específica, supervivencia global y recurrencia local/distal.[29]

La DAT coadyuvante a radioterapia aumenta la supervivencia en la enfermedad localmente avanzada, con riesgo intermedio y alto.[30–32] Además se observan beneficios en la supervivencia de los pacientes tratados con DAT después de la prostatectomía radical, que también han presentado afección de los ganglios linfáticos.[33]

Efectos adversos de la deprivación androgénica total

El cáncer de próstata es generalmente una enfermedad de individuos mayores, muchos de los cuales ya tienen comorbilidades significativas. En esta población los beneficios potenciales del tratamiento deben ser considerados en relación con sus efectos adversos. Los estudios clínicos con DAT para pacientes con cáncer de próstata muestran múltiples factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, incluidos el aumento del colesterol sérico y los triglicéridos, la resistencia a la insulina, el incremento del índice de masa corporal y la masa de grasa corporal, así como la disminución de la masa corporal magra.[34,35] Los análisis basados en la población sugieren que el tratamiento con DAT está asociado con un riesgo incrementado de diabetes.[36,37]

Los efectos adversos de la DAT incluyen alteraciones metabólicas, como hiperlipidemia, aumento de la masa grasa, resistencia a la insulina y diabetes. Aunque muchos de los efectos metabólicos inducidos por la DAT son factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, los efectos sobre el riesgo cardiovascular son inciertos. La intervención farmacológica puede disminuir la pérdida ósea e invertir un riesgo de fractura mayor, debido a la DAT. Los pacientes con comorbilidades y factores de riesgo para desarrollar efectos adversos por la DAT, como el antecedente de fracturas por osteoporosis, deben contar con estudios de densidad mineral ósea antes de iniciar la DAT, considerando el valor potencial de la intervención farmacológica.

Riesgo cardiovascular

Los análisis de estudios aleatorios y de varios trabajos clínicos posteriores a la aleatorización han revisado si estos cambios longitudinales en factores de riesgo cardiovascular implican un aumento del riesgo de muerte cardiovascular.

En un análisis combinado de 1 372 personas en tres estudios aleatorios de pacientes que recibieron radiación para cáncer de próstata localizado y DAT (0 *vs.* 0, 3 *vs.* 6 meses, 3 *vs.* 8 meses o 0 *vs.* 6 meses de DAT), los varones de 65 años de edad o mayores que recibieron seis meses de DAT tuvieron menos tiempo al infarto de miocardio letal, en comparación con aquellos que no recibieron tratamiento hormonal ($p = 0.017$).[38] No se observó una diferencia significativa en los individuos menores de 65 años de edad ni en los de 65 años de edad o más que recibieron seis y tres meses de tratamiento hormonal.[38] En un estudio aleatorio de 206 pacientes que recibieron seis meses de DAT más la radiación o recibieron radioterapia sola para el cáncer de próstata localizado murieron 13 pacientes por infarto del miocardio en cada grupo.[39] En el grupo que recibía DAT murieron 11 pacientes con comorbilidades moderadas a graves, lo que lleva a una pérdida en

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

el beneficio de supervivencia general en estos pacientes. Por otra parte, otros estudios de investigaciones clínicas aleatorizadas no mostraron que la DAT confiera un mayor riesgo de eventos cardiovasculares.

En 2008 Efstathiou y col. estudiaron a 1 554 pacientes con cáncer de próstata asignados al azar que recibieron radioterapia (4 *vs.* 30 meses de duración de la DAT [RTOG 92–02]), observando que no se asoció significativamente con un riesgo de mortalidad cardiovascular a cinco años (4.8 *vs.* 5.9%, p = 0.16). La tasa a 10 años de eventos cardiacos letales en un estudio aleatorizado de DAT neoadyuvante a corto plazo para el cáncer de próstata localmente avanzado (RTOG 8610) no fue significativamente diferente en el grupo que recibió dos meses de DAT *vs.* no DAT (12.5 *vs.* 9.1%, p = 0.32).[40] Un estudio aleatorizado de radioterapia y 6 *vs.* 30 meses de DAT en 1,113 pacientes con cáncer de próstata (EORTC 22 961) no mostró diferencias en la incidencia de eventos cardiacos letales acumulada a los cinco años (4.0 contra 3.0%).[31]

Un ensayo aleatorizado de DAT inmediata en contraposición con la diferida en 985 individuos con cáncer de próstata localizado no tributario para el tratamiento local no mostró aumento de la mortalidad cardiovascular en el brazo de DAT inmediata (17.9 *vs.*19.7%).[41]

No está claro si existe una relación causal entre la DAT y la mortalidad cardiovascular. Las diferencias en los resultados entre los estudios que han analizado este problema pueden ser debidas al diseño del estudio, las características de las poblaciones de estudio y los riesgos de la competencia. La DAT puede afectar la mortalidad cardiovascular en un subgrupo de estas poblaciones de estudio. Alternativamente puede existir una relación causal. Puede ser prudente considerar con todo cuidado los posibles riesgos y beneficios antes de iniciar la DAT, en particular en los pacientes con enfermedad arterial coronaria. Los pacientes con enfermedad cardiaca que inician la DAT deben recibir una atención especial para los cuidados preventivos.[35]

Riesgo óseo

La conversión de la testosterona en estradiol por parte de la aromatasa en el hueso es importante para mantener la densidad ósea.[42] A través de este mecanismo la DAT puede conducir a una deficiencia de estrógenos relativa en el hueso, que puede ser comparable al estado posmenopáusico. Algunos estudios clínicos prospectivos han demostrado que la DAT lleva a una disminución significativa de la densidad mineral ósea (DMO).[43] Por otra parte, un estudio basado en una población de 50 000 pacientes sugiere que los varones tratados con DAT tienen un mayor riesgo de fracturas.[44] Las intervenciones son necesarias para prevenir la pérdida ósea y disminuir el riesgo de fracturas en pacientes tratados con DAT.

Los bifosfonatos disminuyen la resorción ósea y la pérdida de hueso, inhibiendo las funciones de los osteoclastos.[45] Los estudios clínicos aleatorizados, controlados con varios agentes de esta clase, incluyendo el pamidronato,[46,47] el alendronato[48] y el ácido zoledrónico,[49,50] han demostrado en pacientes tratados con DAT que los bifosfonatos aumentan la DMO. Ninguno de estos estudios con bifosfonatos era lo suficientemente grande como para determinar el impacto sobre las fracturas debido a la DAT.[43]

Dado que la pérdida de hueso por la DAT se debe a una deficiencia de estrógenos,[42] se sugiere que el reemplazo de la función estrogénica con un modulador selectivo de receptores estrogénicos puede mejorar la densidad ósea. En un estudio de fase III, aleatorizado con placebo en comparación con toremifeno (80 mg/día), los pacientes en el brazo de toremifeno tuvieron un aumento significativo de la DMO en la cadera y la columna vertebral.[51] Además, la incidencia a dos años de nuevas fracturas vertebrales fue significativamente menor en el brazo de toremifeno (2.5%), en comparación con el grupo placebo (4.9%, $p = 0.05$);[52] sin embargo, en el brazo de toremifeno los pacientes tuvieron más del doble de eventos tromboembólicos venosos.

La génesis, la función y la supervivencia de los osteoclastos son críticamente dependientes del activador del receptor del ligando del factor nuclear kappa (RANKL).[53] El denosumab es un anticuerpo monoclonal humano contra RANKL que inhibe la actividad de los osteoclastos. Un estudio clínico aleatorio, doble ciego, controlado con placebo comparó el denosumab (60 mg por vía subcutánea) con el placebo; se administró cada seis meses a 1 468 hombres con DAT para cáncer metastásico de próstata sensible a hormonas.[54] A los dos años los pacientes en el brazo de denosumab tuvieron una DMO significativamente más alta que en el grupo con placebo, con incremento de valores de la DMO de 4.8, 3.9, 5.5 y 4.0% ($p < 0.001$) en la cadera, el cuello femoral, el tercio distal del radio y todo el cuerpo, respectivamente. El riesgo relativo de fracturas vertebrales de los pacientes en el brazo de denosumab, en comparación con el placebo a uno, dos y tres años fue de 0.15, 0.31 y 0.38 ($p = 0.006$).[54]

REFERENCIAS

1. Prostate Cancer. National Institute of Health. http://www.cancer.gov/cancertopics/types/prostate.
2. Partin tables. The James Buchanan Brady Urological Institute. http://urology.jhu.edu/prostate/partintables.php.
3. **Makarov DV, Trock BJ, Humphreys EB *et al.*:** Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate–specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. *Urology* 2007;69:1095–1101.
4. **Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ *et al.*:** Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2536–2559.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

5. **Bubley GJ, Carducci M, Dahut W, Dawson N, Daliani D *et al.:*** Eligibility and response guidelines for phase II clinical trials in androgen–independent prostate cancer: recommendations from the Prostate–Specific Antigen Working Group. *J Clin Oncol* 1999;17:3461–3467.
6. **Sharifi N, Gulley JL, Dahut WL:** Androgen deprivation therapy for prostate cancer. *JAMA* 2005;294:238–244.
7. **Bruchovsky N, Wilson JD:** The conversion of testosterone to 5–alpha–androstan–17–beta–ol–3–one by rat prostate *in vivo* and *in vitro*. *J Biol Chem* 1968;243:2012–2021.
8. **Page ST, Lin DW, Mostaghel EA, Hess DL, True LD *et al.:*** Persistent intraprostatic androgen concentrations after medical castration in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3850–3856.
9. **McLeod DG:** Hormonal therapy: historical perspective to future directions. *Urology* 2003; 61:3–7.
10. **Chon JK, Jacobs SC, Naslund MJ:** The cost value of medical versus surgical hormonal therapy for metastatic prostate cancer. *J Urology* 2000;164:735–737.
11. **Cox RL, Crawford ED:** Estrogens in the treatment of prostate cancer. *J Urology* 1995;154: 1991–1998.
12. **Byar DP:** Proceedings: the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group's studies of cancer of the prostate. *Cancer* 1973;32:1126–1130.
13. **Tolis G, Ackman D, Stellos A, Mehta A, Labrie F *et al.:*** Tumor growth inhibition in patients with prostatic carcinoma treated with luteinizing hormone–releasing hormone agonists. *PNAS* 1982;79:1658–1662.
14. **Kuhn JM, Billebaud T, Navratil H, Moulonguet A, Fiet J *et al.:*** Prevention of the transient adverse effects of a gonadotropin–releasing hormone analogue (buserelin) in metastatic prostatic carcinoma by administration of an antiandrogen (nilutamide). *N Engl J Med* 1989;321:413–418.
15. **Doehn C, Sommerauer M, Jocham D:** Degarelix for prostate cancer. *Expert Opin Inv Drugs* 2009;18:851–860.
16. **Ryan CJ, Small EJ:** Secondary hormonal manipulations in prostate cancer. *Current Oncology Reports* 2005;7:228–233.
17. **Gao W, Bohl CE, Dalton JT:** Chemistry and structural biology of androgen receptor. *Chem Rev* 2005;105:3352–3370.
18. **Kelly WK, Scher HI:** Prostate specific antigen decline after antiandrogen withdrawal: the flutamide withdrawal syndrome. *J Urology* 1993;149:607–609.
19. **Figg WD, Sartor O, Cooper MR, Thibault A, Bergan RC *et al.:*** Prostate specific antigen decline following the discontinuation of flutamide in patients with stage D2 prostate cancer. *Am J Med* 1995;98:412–414.
20. **Taplin ME, Rajeshkumar B, Halabi S, Werner CP, Woda BA *et al.:*** Androgen receptor mutations in androgen–independent prostate cancer: Cancer and Leukemia Group B Study 9663. *J Clin Oncol* 2003;21:2673–2678.
21. **Chen CD, Welsbie DS, Tran C, Baek SH, Chen R *et al.*:** Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy. *Nature Med* 2004;10:33–39.
22. **Akakura K, Bruchovsky N, Goldenberg SL, Rennie PS, Buckley AR:** Effects of intermittent androgen suppression on androgen–dependent tumors. Apoptosis and serum prostate–specific antigen. *Cancer* 1993;71:2782–2790.
23. **Seruga B, Tannock IF:** Intermittent androgen blockade should be regarded as standard therapy in prostate cancer. *Nature Clinical Practice Oncology* 2008;5:574–576.
24. **Calais da Silva FE, Bono AV, Whelan P, Brausi M, Marques Queimadelos A *et al.:*** Intermittent androgen deprivation for locally advanced and metastatic prostate cancer: results

from a randomized phase 3 study of the South European Uroncological Group. *Eur Urol* 2009;55:1269–1277.

25. **Langenhuijsen J, Schasfoort E, Heathcote P, Lock M, Zerbib M *et al.:*** Intermittent androgen suppression in patients with advanced prostate cancer: an update of the TULP survival data. *Eur Urol* 2008;7:2005.
26. **Miller K, Steiner U, Lingnau A, Keilholz U, Witzsch U *et al.:*** Randomized prospective study of intermittent versus continuous androgen suppression in advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5015.
27. **Keizman D, Carducci MA:** Intermittent androgen deprivation: questions remain. *Nature Rev Urol* 2009;6:412–414.
28. **Hussain M, Goldman B, Tangen C, Higano CS, Petrylak DP *et al.:*** Prostate–specific antigen progression predicts overall survival in patients with metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trials 9346 (Intergroup Study 0162) and 9916. *J Clinical Oncol* 2009;27:2450–2456.
29. **Cupoone F, Bria E, Giannarelli D, Vaccaro V, Milella M *et al.:*** Impact of hormonal treatment duration in combination with radiotherapy for locally advanced prostate cancer: meta–analysis of randomized trials. *BMC Cancer* 2010;10:675.
30. **D'Amico AV, Manola J, Loffredo M, Renshaw AA, DellaCroce A *et al.:*** 6–month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292 821–827.
31. **Bolla M, de Reijke TM, van Tienhoven G, van den Bergh AC, Oddens J *et al.:*** Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;360:2516–2527.
32. **Souhami L, Bae K, Pilepich M, Sandler H:** Impact of the duration of adjuvant hormonal therapy in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy: a secondary analysis of RTOG 85–31. *J Clin Oncol* 2009;27:2137–2143.
33. **Messing EM, Manola J, Sarosdy M, Wilding G *et al.:*** Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node–positive prostate cancer. *N Engl J Med* 1999;341:1781–1788.
34. **Sharifi N, Gulley JL, Dahut WL:** Androgen deprivation therapy for prostate cancer.*JAMA* 2005;294:238–244.
35. **Levine GN, D'Amico AV, Berger P, Clark PE, Eckel RH *et al.:*** Androgen–deprivation therapy in prostate cancer and cardiovascular risk: a science advisory from the American Heart Association. American Cancer Society, and American Urological Association: endorsed by the American Society for Radiation Oncology. *Circulation* 2010;121:833–840.
36. **Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR:** Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:4448–4456.
37. **Alibhai SM, Duong–Hua M, Sutradhar R, Fleshner NE, Warde P *et al.:*** Impact of androgen deprivation therapy on cardiovascular disease and diabetes. *J Clin Oncol* 2009;27: 3452–3458.
38. **D'Amico AV, Denham JW, Crook J, Chen MH, Goldhaber SZ *et al.:*** Influence of androgen suppression therapy for prostate cancer on the frequency and timing of fatal myocardial infarctions. *J Clin Oncol* 2007;25:2420–2425.
39. **D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, Loffredo M:** Androgen suppression and radiation *vs.* radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *JAMA* 2008;299:289–295.
40. **Roach M III, Bae K, Speight J, Wolkov HB, Rubin P *et al.:*** Short–term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external–beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long–term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol* 2008;26:585–591.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

41. **Studer UE, Whelan P, Albrecht W, Casselman J, de Reijke TIsorna S *et al.:*** Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891. *J Clin Oncol* 2006;24:1868–1876.
42. **Guise TA, Oefelein MG, Eastham JA, Cookson MS, Higano CS *et al.:*** Estrogenic side effects of androgen deprivation therapy. *Reviews Urology* 2007;9:163–180.
43. **Saylor PJ, Smith MR:** Adverse effects of androgen deprivation therapy: defining the problem and promoting health among men with prostate cancer. *JNCCN* 2010;8:211–223.
44. **Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS:** Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med* 2005;352:154–164.
45. **Drake MT, Clarke BL, Khosla S:** Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clinic Proceedings* 2008;83:1032–1045.
46. **Diamond TH, Winters J, Smith A, de Souza P, Kersley JH *et al.:*** The antiosteoporotic efficacy of intravenous pamidronate in men with prostate carcinoma receiving combined androgen blockade: a double blind, randomized, placebo–controlled crossover study. *Cancer* 2001;92:1444–1450.
47. **Smith M, Morton R, Barnette G, Sieber P, Malkowicz S *et al.:*** Toremifene to reduce fracture risk in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer.*J Urology* 2010; 184:1316–1321.
48. **Greenspan SL, Nelson JB, Trump DL, Resnick NM:** Effect of once–weekly oral alendronate on bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:416–424.
49. **Smith MR, Eastham J, Gleason DM, Shasha D, Tchekmedyian S *et al.:*** Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for non–metastatic prostate cancer. *J Urology* 2003;169:2008–2012.
50. **Michaelson MD, Kaufman DS, Lee H, McGovern FJ *et al.:*** Randomized controlled trial of annual zoledronic acid to prevent gonadotropin–releasing hormone agonist–induced bone loss in men with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1038–1042.
51. **Smith MR, Malkowicz SB, Chu F, Forrest J, Price D *et al.:*** Toremifene increases bone mineral density in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: interim analysis of a multicenter phase 3 clinical study. *J Urology* 2008;179:152–155.
52. **Smith M, Morton R, Barnette G, Sieber P, Malkowicz S *et al.:*** Toremifene to reduce fracture risk in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer.*J Urology* 2010; 184:1316–1321.
53. **Lacey DL, Timms E, Tan HL, Kelley MJ, Dunstan CR *et al.:*** Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998;93:165–176.
54. **Smith MR, Egerdie B, Hernández–Toriz N, Feldman R *et al.:*** Denosumab in men receiving androgen–deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;361:745–755.
55. **Scher HI, Sawyers CL:** Biology of progressive, castration–resistant prostate cancer: directed therapies targeting the androgen–receptor signaling axis. *J Clin Oncol* 2005;23:8253–8261.
56. **McPhaul MJ:** Mechanisms of prostate cancer progression to androgen independence. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008;22:373–388.
57. **Titus MA, Schell MJ, Lih FB, Tomer KB, Mohler JL:** Testosterone and dihydrotestosterone tissue levels in recurrent prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11:4653–4657.
58. **Montgomery RB, Mostaghel EA, Vessella R, Hess DL *et al.:*** Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration–resistant tumor growth. *Cancer Research* 2008;68:4447–4454.

59. **De Coster R, Wouters W, Bruynseels J:** P450–dependent enzymes as targets for prostate cancer therapy. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1996;56:133–143.
60. **Figg WD, Liu Y, Arlen P, Gulley J, Steinberg SM *et al.:*** A randomized, phase II trial of ketoconazole plus alendronate *versus* ketoconazole alone in patients with androgen independent prostate cancer and bone metastases. *J Urology* 2005;173 790–796.
61. **Khosla S, Wolfson JS, Demerjian Z, Godine JE:** Adrenal crisis in the setting of high–dose ketoconazole therapy. *Arch Intern Med* 1989;149:802–804.
62. **Attard G, Reid AH, Yap TA, Raynaud F, Dowsett M *et al.:*** Phase I clinical trial of a selective inhibitor of CYP17, abiraterone acetate, confirms that castration–resistant prostate cancer commonly remains hormone driven. *J Clin Oncol* 2008;26:4563–4571.
63. **Danila DC, Morris MJ, de Bono JS, Ryan CJ, Denmeade SR *et al.:*** Phase II multicenter study of abiraterone acetate plus prednisone therapy in patients with docetaxel–treated castration–resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1496–1501.
64. **Reid AH, Attard G, Danila DC, Oommen NB, Olmos D *et al.:*** Significant and sustained antitumor activity in post–docetaxel, castration–resistant prostate cancer with the CYP17 inhibitor abiraterone acetate. *J Clin Oncol* 2010;28:1489–1495.
65. **Ryan CJ, Smith MR, Fong L, Rosenberg JE, Kantoff P *et al.:*** Phase I clinical trial of the CYP17 inhibitor abiraterone acetate demonstrating clinical activity in patients with castration–resistant prostate cancer who received prior ketoconazole therapy. *J Clin Oncol* 2010; 28:1481–1488.

© Editorial Affil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

26

Intensidad del dolor posoperatorio en pacientes sometidos a cirugía

Antonio Castellanos Olivares, Adriana Cabello Vásquez, Alejandra León Albarrán, Andrea Valderrama Cruz, Minerva Vidal Pastrana

INTRODUCCIÓN

El manejo del dolor constituye un aspecto central de la atención médica, dado que es uno de los síntomas más frecuentes que llevan a las personas a acudir al médico para su alivio.

Clínicamente el dolor se estudia en cuanto a su localización, intensidad, cualidades, duración y fenómenos generales asociados. Al experimentar esta sensación se activan reacciones de escape inminente al estímulo que lo produce tratando de eliminar la causa que lo origina; si esto no es posible, al menos se intenta disminuir su intensidad.[1]

El dolor posoperatorio tiene características propias a las que se debe dar respuesta, ya que ocurre en una situación controlada; sin embargo, numerosos estudios demuestran que los pacientes continúan padeciendo dolor de intensidad de moderada a severa; así, un estudio reciente describió que 64% de los pacientes sufrieron dolor clínicamente relevante.

Las respuestas fisiológicas al dolor pueden provocar un funcionamiento orgánico incorrecto, lo que influye directamente sobre los resultados de la intervención quirúrgica, especialmente en pacientes críticos, además de que aumenta la estancia intrahospitalaria.[2]

Existen factores que pueden modular la percepción del dolor y producir desviaciones en la evaluación del dolor posoperatorio, como la edad, el sexo, la condición sociocultural, la información con la que cuenta el paciente y sus rasgos de personalidad, la ansiedad en el periodo preoperatorio, el tipo de cirugía, el trans-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

curso natural del dolor y los factores externos. La edad se puede tomar en cuenta como una covariante de los estudios de valoración del dolor; en cuanto al sexo, existen varios estudios que describen que las mujeres obtienen una puntuación de dolor más elevada que los hombres en el periodo posoperatorio. La condición sociocultural tiene un papel importante en la medición del dolor; numerosos autores han demostrado las diferencias existentes entre distintos grupos culturales, étnicos o sociales.[3]

Existe un componente cognitivo–valorativo que puede modular en forma notable la percepción dolorosa, pues las expectativas de dolor de un paciente se nutren de diversas fuentes de información, que van desde experiencias personales previas hasta las aportadas por otros pacientes o por el médico.[4]

El dolor es un proceso dinámico en el que interviene la actitud del paciente, el estado emocional, la forma de pensar y la respuesta que tiene el paciente ante el estrés, por lo que los sistemas de salud deben estar capacitados para enfrentar el control del dolor mediante un enfoque multidisciplinario.[5]

El manejo del dolor posoperatorio usualmente incluye fármacos, como opioides o antiinflamatorios no esteroideos. En los pacientes en estado crítico la presencia de dolor es una constante; muchos medicamentos y tratamientos se dirigen a la disminución del dolor en primera instancia y a su alivio finalmente. El control del dolor busca no sólo proveer confort al paciente, sino también lograr resultados posquirúrgicos satisfactorios.[6]

Se reconoce la interrelación entre los aspectos objetivos y fisiológico–sensitivos del dolor, así como sus componentes subjetivos, emocionales y psicológicos. La respuesta al dolor es muy variable entre las personas, así como en el mismo individuo en diferentes momentos.

El dolor tiene dos componentes: el nociceptivo y el afectivo; el primero es una experiencia sensorial que constituye la sensación dolorosa y es consecuencia de la transmisión de los estímulos lesivos desde las vías nerviosas hasta la corteza cerebral.

El dolor es una experiencia emocional que modela el denominado sufrimiento asociado al dolor y que, según la causa, el momento y la experiencia del enfermo, puede variar ampliamente, dada su relación con numerosos factores psicológicos que pueden modificar la sensación dolorosa.[5–7]

El término nocicepción (del latín, que significa "daño" o "lesión") se usa para describir sólo la respuesta neural a los estímulos traumáticos o dolorosos.[8] El dolor se puede dividir, entonces, en dos categorías:

I. Dolor agudo, que se debe sobre todo a nocicepción.
2. Dolor crónico, que puede ser debido a nocicepción, pero en él cual intervienen factores psicológicos y conductuales que muchas veces desempeñan un papel principal.[9]

CLASIFICACIÓN DEL DOLOR

El dolor se clasifica según su fisiopatología, su etiología o la región afectada. Hay tres categoría para clasificar el dolor, cuya definición depende del mecanismo fisiopatológico que lo genera (exceso de nocicepción, neurógeno y psicógeno), del tipo de patología que lo causa (maligna o no maligna) y de la duración de la evolución (agudo o crónico). Esta categoría es la más usada; el dolor agudo se divide, a su vez, en benigno y maligno.[10]

El dolor agudo se debe a una lesión o herida aguda bien definida, con un inicio definido y una duración limitada y predecible. Se acompaña de ansiedad y signos clínicos de sobreactividad simpática: taquicardia, taquipnea, hipertensión, sudoración, dilatación pupilar y palidez. Los procesos dolorosos agudos que no son tratados de forma efectiva pueden progresar a una condición de dolor crónico.[5]

El dolor es causado por la estimulación de las terminaciones nerviosas libres (nociceptores), la cual pasa a lo largo del nervio periférico hacia el asta dorsal de la médula espinal. Ahí hace sinapsis con las células del haz espinotalámico, que transporta los impulsos a lo largo de la médula espinal a través del tallo cerebral hacia el tálamo; los impulsos son enviados a diferentes áreas de la corteza cerebral, permitiendo la percepción del dolor y la reacción a él.[6]

Los nociceptores somáticos y viscerales pueden ser estimulados físicamente, pero pueden ser más comúnmente activados por un estímulo químico, que es consecuencia de lesión o inflamación del tejido. Esta lesión resulta en la producción y acúmulo de una variedad de sustancias productoras del dolor, incluyendo prostaglandinas, bradicinina, serotonina, histamina, iones de potasio e hidrógeno; el impulso generado por los estímulos es transmitido hasta la médula espinal a lo largo de dos tipos de fibras sensoriales aferentes: las fibras A–delta con fibras mielinizadas, que conducen los impulsos rápidamente, percibiéndose como un dolor agudo y localizado; y las fibras C, que conducen los impulsos con mayor lentitud, debido a que no están mielinizadas y son más pequeñas que las anteriores, percibiéndose como un dolor sordo, difuso y persistente, o urente o punzante. Las prostaglandinas desempeñan un papel importante en el ciclo lesión del tejido–dolor nociceptivo, lo que explica la utilidad de los inhibidores de la prostaglandina sintetasa en el tratamiento del dolor.[11]

Dentro de la médula espinal el haz espinotalámico lateral contiene las fibras que transmiten los impulsos dolorosos hasta el cerebro; largas fibras ascienden hasta el tálamo ventrolateral y posterior, con nuevas conexiones con el córtex somatosensorial (haz neoespinotalámico). Tanto las fibras largas como las cortas se conectan con la formación reticular, la médula, el mesencéfalo, la materia gris periacueductal, el hipotálamo y el tálamo medio (haz paleoespinotalámico). En resumen, el proceso de percepción del dolor puede ser un fenómeno complejo e individual.[11]

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

EVALUACIÓN DEL DOLOR

Es común que la evaluación del dolor en el paciente que se encuentra consciente se haga mediante preguntas directas y tomando en cuenta su intensidad, dado que es una de sus características más elocuentes; en el paciente semiinconsciente se recurre también a la observación de la conducta dolorosa, con el fin de obtener, de modo indirecto, datos sobre la intensidad del dolor. En los pacientes inconscientes muchas veces no se hace una valoración del dolor ni se aplican las escalas o la medición de los procesos fisiológicos ligados al dolor. En la mayoría de los casos se dejan de lado las características de tipo sensorial (dolor quemante, penetrante o punzante) o afectivo (dolor agotador o atemorizante).[12]

En vista de que el dolor es un fenómeno subjetivo, la medición objetiva no es posible, por lo que se han desarrollado una gran variedad de instrumentos de diversa complejidad para su medición. El umbral del dolor puede cambiar de acuerdo con diversos factores (raciales, edad, sexo, estado psicológico, etc.). En consecuencia, conviene más considerar las escalas de medición del dolor según tres categorías:

a. Informes subjetivos de dolor.
b. Mediciones y observaciones de conducta dolorosa.
c. Correlaciones fisiológicas.[12]

En la primera categoría se encuentran las más utilizadas, que se basan en la información proporcionada por el paciente y valoran principalmente la intensidad del dolor; las escalas pueden ser de varios tipos: de clasificación numérica, visual análoga, de clasificación por adjetivos, numérica de intensidad del dolor, simple de incomodidad al dolor, numérica de incomodidad al dolor, verbal gráfica, frutal y de fichas de *poker,* así como método de evaluación de Wong–Baker Oucher, termómetro del dolor, escala de colores, escala dibujando el dolor, cuestionario de dolor de McGill, cuestionario del dolor de Saint–Antoine, etc.[13]

A decir de Bugedo Tarraza y Tarragosa Zúñiga, las escalas de la segunda categoría son especialmente útiles para evaluar el dolor crónico, en particular la respuesta al tratamiento empleado. Estas escalas se basan en la actividad laboral, el patrón de sueño, la actividad sexual y la alimentación. Si bien estas medidas no cuantifican directamente el dolor, proporcionan datos objetivos que son extremadamente útiles para evaluar la respuesta al tratamiento analgésico y la necesidad de fármacos coadyuvantes (sedantes o antidepresivos).[10]

La tercera categoría se refiere a la medición de las correlaciones fisiológicas en el paciente. Al respecto, Bugedo Tarraza y Tarragosa Zúñiga informan que se ha usado la inscripción de la transmisión eléctrica de nervios periféricos, la electromiografía, la electroencefalografía, los índices autonómicos (frecuencia car-

diaca, presión arterial, temperatura corporal), los potenciales evocados y otros. Sin embargo, los resultados no han sido satisfactorios, por lo que su uso está restringido a pacientes con incapacidad para expresarse.[13]

La clasificación del dolor agudo posoperatorio incluye los siguientes tipos:

- Dolor leve: escala visual analógica (EVA) grados 2 a 4; corresponde a cirugía menor de partes blandas (catarata, retina, apendicectomía, varicocele y senos).
- Dolor moderado: EVA grados 4 a 6; corresponde a cirugía abdominal baja (cirugía ginecológica, cesárea, traumatología general y algunas cirugías de otorrinolaringología).
- Dolor severo: EVA grados 6 a 10; corresponde a cirugía mayor, esternotomía, toracotomía, cirugía abdominal alta, urológica mayor y ortopédica de grandes articulaciones.[14]

Un manejo efectivo del dolor incluye modalidades farmacológicas y no farmacológicas. Un punto importante del manejo del dolor es la educación del personal de salud, los pacientes y los familiares, así como el uso apropiado de escalas para medir el dolor. La selección del medicamento o medicamentos que se usarán involucra la elección del fármaco adecuado para el tipo y gravedad del dolor, el uso de combinaciones de medicamentos, la aplicación de la escalera analgésica de la Organización Mundial de la Salud (cuadro 26–1), el empleo de adyuvantes de los analgésicos y la omisión de placebos.[15]

El uso de determinado antiinflamatorio no esteroideo (AINE) para el manejo del control agudo posoperatorio se basa en la necesidad de administración por vía intravenosa o intramuscular. Se puede usar en caso de dolor leve o moderado, o en pacientes en quienes no están indicados los opiáceos o bien en combinación con opiáceos para disminuir los requerimientos de éstos, así como los efectos indeseables.[16]

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 26–1. Escalera analgésica de la Organización Mundial de la Salud, 2010

		Analgésicos	Medicamento de elección	Alternativa
Paso 1	Dolor leve a moderado	Fármaco no opioide más adyuvante	Aspirina® o AINE	Paracetamol
Paso 2	Dolor que persiste o aumenta	Opioide débil más no opioide más adyuvante	Codeína	Oxicodona, tramadol
Paso 3	Dolor intenso no controlable	Opioide fuerte más no opioide más adyuvante	Morfina	Metadona, hidromorfona

La elección del fármaco depende del tipo de dolor posoperatorio, es decir:

- Dolor leve: elección de AINE por vía intravenosa en pauta horaria.
- Dolor moderado: en ocasiones serán suficientes los AINE, pero con frecuencia habrá que asociarlos a opiáceos intermedios en pauta horaria.
- Dolor severo: son obligados los opiáceos mayores por vía intravenosa o espinal, o los anestésicos locales espinales, o una mezcla de ambos por vía espinal en forma de bolos o en infusión continua. En este tipo de dolor los AINE sólo se utilizan si se requiere disminuir las dosis de los opiáceos.[14]

Puede ser necesario complementar el tratamiento inicial con un analgésico que actúe de manera diferente a los fármacos ya pautados y que no suponga ninguna modificación de la técnica analgésica que se está utilizando.[15]

El Servicio de anestesiología proporciona apoyo anestésico a 70% de los servicios quirúrgicos y de diagnóstico del hospital, por lo que es muy importante saber cuál es el grado de dolor con el que se encuentra el paciente en el periodo posoperatorio mediato, motivo por el cual se realizó la siguiente investigación.

MATERIAL Y MÉTODOS

Después de contar con la autorización del Comité Local de Investigación se llevó a cabo un estudio tipo encuesta comparativa en pacientes posquirúrgicos del área de hospitalización del Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G.", del Centro Médico Nacional "Siglo XXI". Se utilizó la escala visual análoga, mediante un cuestionario en una sola ocasión. Mediante la consulta de la lista de programación respectiva se detectaron los candidatos con menos de 24 h de haberse sometido a cirugía.

Se incluyeron pacientes posoperados conscientes de 20 a 60 años de edad, con menos de 24 h de haber sido intervenidos. No se incluyeron pacientes inconscientes ni en estado de coma. Cada paciente conoció el procedimiento y los objetivos del estudio y dio su consentimiento mediante la firma de la carta de aceptación respectiva.

Los datos fueron capturados en una base de datos previamente diseñada y luego se pasó al programa SPSS, versión 10.

El análisis estadístico de las variables medidas en escala cualitativa se obtuvo en frecuencia absoluta y porcentajes; en las variables medidas en escala cuantitativa de radio o razón se establecieron el promedio y la desviación estándar cuando siguieron un patrón de distribución normal, de lo contrario se expresaron en medianas y cuartiles.

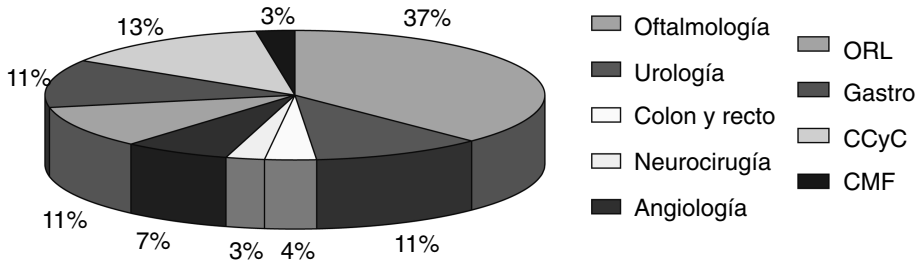


Figura 26–1. Porcentaje de pacientes según la especialidad.

RESULTADOS

Se estudiaron 200 pacientes: 37.5% de oftalmología, 11% de urología, 3.5% de cirugía de colón y recto, 2.5% de neurocirugía, 7% de angiología, 10.5% de otorrinolaringología, 12% de gastrocirugía, 13.5% de cirugía de cabeza y cuello y 2.5% de cirugía maxilofacial (figura 26–1).

En cuanto a la distribución por sexo, 53% (106) fueron hombres y 47% (94) mujeres; la edad promedio en años fue de 51.9 para los hombres y de 52.6 para las mujeres (cuadro 26–2).

En 44% de los pacientes se encontró dolor de grado 1, según la EVA, seguido de 19.5% con EVA 2, 16% con EVA 4 y 5, 4% con EVA 3 y 1% con EVA 6, como se muestra en la figura 26–2.

En cuanto a la especialidad quirúrgica también hubo diferencias en la intensidad del dolor; en cirugía maxilofacial predominó el grado 1 en 80% de los pacientes y en oftalmología 33% presentaron grado 4 —esta área fue en la única que se observó el grado 6 de la EVA, con 1.3%. El dolor grado 5 se presentó principalmente en cirugía de colon y recto, y angiología, ocupando el segundo lugar por grupo de especialidad, como se muestra en la figura 26–3.

La intensidad del dolor posquirúrgico fue mediana en 44.5% de los casos, alta en 25% y baja en 18%; 12.5% de los pacientes no refirieron dolor (figura 26–4).

Cuadro 26–2. Características generales

Variable	Frecuencia
Número de pacientes	200
Femenino/masculino (%)	94/106
Edad (años) mujeres/hombres	52.6/51.9
Tiempo quirúrgico (min)	135
Tiempo anestésico (min)	174

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

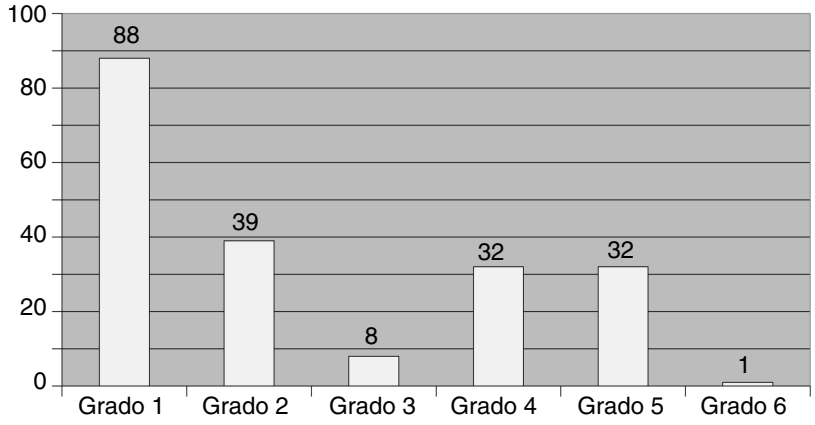


Figura 26–2. Intensidad del dolor.

En la evaluación del dolor en las primeras cinco horas posteriores al procedimiento quirúrgico 76.5% de los pacientes presentaron dolor en este periodo y 23.5% no refirieron dolor alguno (figura 26–5).

Se interrogó a los pacientes sobre la información recibida acerca de las características del dolor posquirúrgico, encontrando que sólo 37% recibieron información y que 63% no recibieron ningún tipo de información al respecto (figura 26–6).

La persona que el paciente consideró que era responsable del control del dolor posquirúrgico fue el cirujano en 46% de los casos, seguido por el anestesiólogo

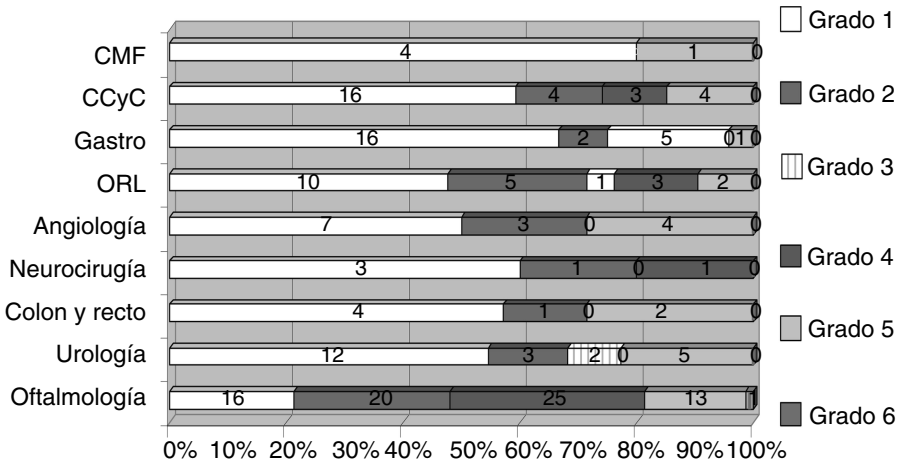


Figura 26–3. Especialidad quirúrgica en la intensidad del dolor.

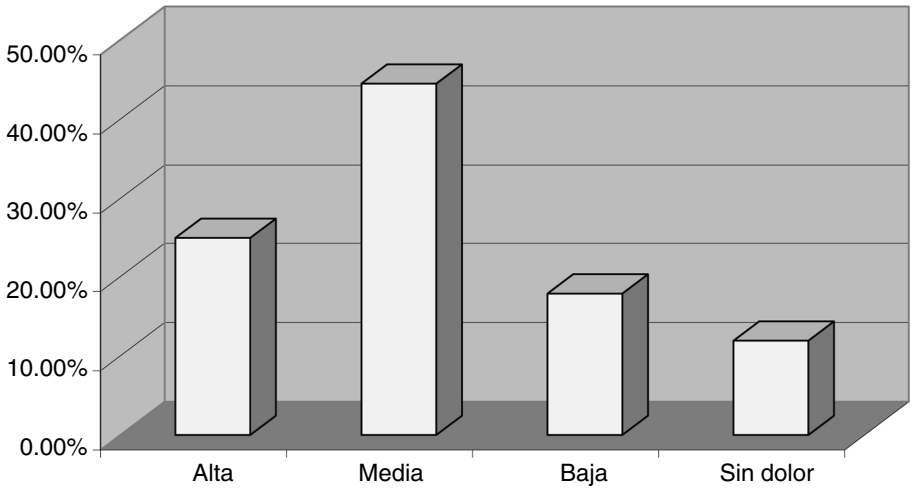


Figura 26–4. Intensidad del dolor posquirúrgico.

(31%) y el servicio de enfermería (20%); 3% de los pacientes respondieron que no sabían quién era el responsable (figura 26–7).

Los AINE fueron los medicamentos más utilizados para el control del dolor. El metamizol fue administrado en 44% de los pacientes, el diclofenaco en 20%, el paracetamol en 16% y la nalbufina en 4%; sólo 16% de los pacientes no recibieron ningún analgésico (figura 26–8).

DISCUSIÓN

Todos los pacientes que se incluyeron en el estudio mencionado fueron sometidos a cirugía, por lo que se evaluaron las características del dolor posquirúrgico,

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

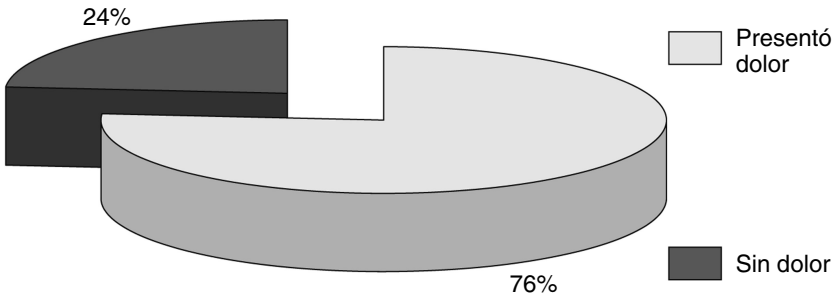


Figura 26–5. Dolor durante las primeras cinco horas posoperatorias.

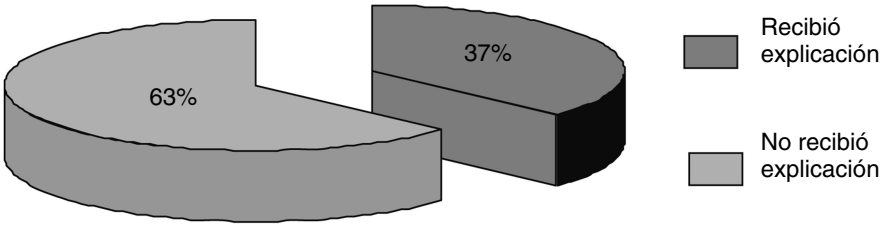


Figura 26–6. Información recibida acerca de las características del dolor posquirúrgico.

así como el tratamiento utilizado para el control de este tipo de dolor. El control del dolor tiene muchos factores sensoriales y emocionales, por lo que es subjetivo. Los dolores agudo y crónico presentan signos y asociaciones psicológicas diferentes, por lo que requieren distintos enfoques terapéuticos.[6]

Se debe individualizar cada caso para el tratamiento del dolor, ya que los factores físicos, sociales, psicológicos, culturales e incluso la preocupaciones espirituales son factores que modifican la percepción del dolor.

El sexo influye en la intensidad de dolor referido por el paciente; se ha observado que el sexo femenino refiere dolor de mayor intensidad que el sexo masculino, lo cual generalmente se debe a factores psicológicos adquiridos durante la infancia.[16]

La selección del tratamiento para el control del dolor depende del tipo y la gravedad de éste. Los diversos tipos de dolor responden a diferentes analgésicos. Dado que el dolor no puede ser controlado inmediatamente, es preferible iniciar con un analgésico fuerte y subsecuentemente sustituirlo con un medicamento menos potente.[17]

Los AINE son los medicamentos más utilizados para el control del dolor posquirúrgico. Están indicados para el tratamiento del dolor de leve a moderado del tejido blando y para el dolor óseo leve, moderado o severo; pueden ser más eficaces que los analgésicos opioides para el tratamiento del dolor óseo, aunque para

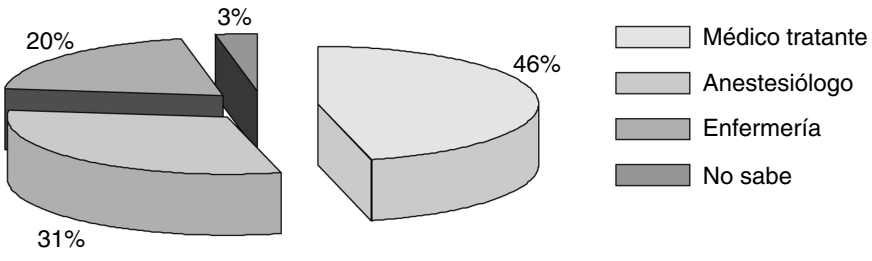


Figura 26–7. Persona responsable del control del dolor.

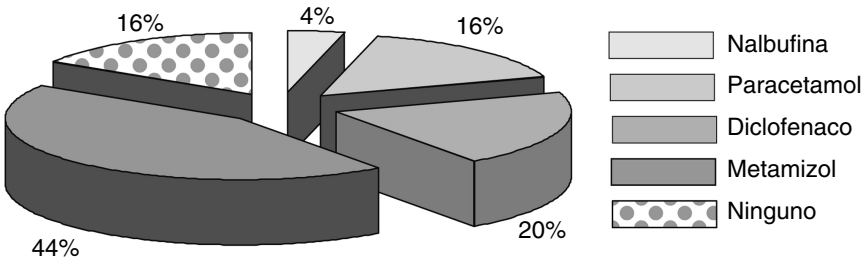


Figura 26–8. Fármacos empleados para el control del dolor.

el dolor moderado a intenso con frecuencia también se requiere un medicamento opioide.[16]

Los problemas psicológicos, sociales, culturales o espirituales no resueltos ocasionalmente son la causa del dolor no aliviado; esto es identificado si hay un abordaje multidisciplinario en la evaluación del paciente, en caso contrario pueden pasar inadvertidos.[18]

El dolor moderado fue el más prevalente en los pacientes posoperados; en 76% de los pacientes se presentó dolor en las primeras cinco horas del posquirúrgico, el cual fue tratado principalmente con AINE. El metamizol se utilizó en 44% de los casos y sólo en 4% se usó un opioide.

Sólo 37% de los pacientes recibieron información acerca de las características del dolor dependiendo del procedimiento quirúrgico; el resto no fueron informados previamente.

Tres de cada 10 pacientes consideraron que el anestesiólogo era el responsable del control del dolor.

Se encontraron diferencias en las características del dolor dependiendo de la especialidad quirúrgica, el dolor moderado fue el más prevalente en los pacientes posoperados de las áreas de urología, angiología y colon y recto.

En conclusión, el control adecuado del dolor debe abarcar el uso óptimo de analgésicos contra el dolor posquirúrgico y la utilización de otras modalidades de tratamiento además de los analgésicos; asimismo, es necesario tomar en cuenta los aspectos psicosociales y culturales del paciente y añadir un abordaje multidisciplinario u holístico en el cuidado posquirúrgico.

REFERENCIAS

1. **Torres LM:** Fisiopatología del dolor. En: Omaña Z (ed.): *Estudio y tratamiento del dolor.* México, Ediciones del Instituto Syntex, 1994:1–40.
2. **Calderón E, Velásquez A:** Cuidados paliativos. En: Cruces P (ed.): *Reflexión sobre el dolor.* 2ª parte. México, Medigraphic, 2001:203–209.

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

3. **Mille Loera E:** Modelos clínicos de dolor. *Rev Méd Hosp Gen Méx* 2000;63:131–184.
4. **Lázaro C:** *Valoración integral del dolor posoperatorio. Programa de actualización continua en anestesia.* México, Intersistemas, 2001:17–31.
5. **Woodruff R:** Definiciones, clasificaciones y causas. En: Bruera MD (ed.): *Dolor por cáncer.* México, Medigraphic, 1997:27–32.
6. **Bergdahl J:** Temperament and character personality dimensions in patients with nonspecific musculoskeletal disorders. *Clin J Pain* 2006;22:625.631.
7. **Cook AJ:** The cognitive risk profile for pain: development of a self–report inventory for identifying beliefs and attitudes that interfere with pain management. *Clin J Pain* 2006;22: 332–345.
8. **Corominas J:** *Breve diccionario etimológico de la lengua castellana.* México, Gredos, 1973:210–219.
9. **Echeverría M:** Tratamiento del dolor. En: Collins V (ed.): *Anestesiología.* México, Península, 1978:238–241.
10. **Strachan AN, Hopkinson JM:** Manejo del dolor. En: Morgan E: *Anestesiología clínica.* México, El Manual Moderno, 2002:325–376.
11. **Gordon I:** The substance P receptor antagonist reduces acute posoperative pain. *Clin Pharm* 1998;562–568.
12. **Grotle M:** Screening for yellow flags in first–time acute low back pain: reliability and validity of a Norwegian version of the acute low back pain screening questionnaire. *Clin J Pain* 2006;22:458–467 .
13. **Woodruff R:** Principios generales del tratamiento. En: Bruera MD (ed.): *Dolor por cáncer.* México, Medigraphic, 1997:134–149.
14. **Schug S:** The role of COX–2 inhibitors in the treatment of posoperative pain. *J Card Pharm* 2006;47(1):582–586.
15. **Faucher L:** Practice guidelines for the management of pain. *JBC* 2002;38:117–132.
16. **Verster J:** Effects of an opioid (oxycodone/paracetamol) and an NSAID (bromfenac) on driving ability, memory functioning, psychomotor performance, pupil size, and mood. *Clin J Pain* 2006;22:499–504.
17. **Haythornthwaite JA:** Outcome of chronic opioid therapy for non–cancer pain. *J Pain Symptom* 1998;65:185–194.
18. **Callejas C:** Indicaciones de los AINEs vía parenteral, dolor agudo. Supuestos prácticos. V Reunión científica del dolor, 2006:7–10.

27

Cirugías realizadas con más frecuencia en una unidad médica de alta especialidad

Antonio Castellanos Olivares, Isidora Vásquez Márquez, Arlette S. González Ortega

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES HISTÓRICOS

El Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) se ha constituido, desde su fundación, como un instrumento esencial para proteger al trabajador y a su familia, contribuyendo a mejorar su nivel de vida y bienestar social; todo ello como resultado del trabajo de las diferentes unidades de atención médica, entre las cuales, sin duda, el Centro Médico Nacional "Siglo XXI" es uno de los pilares de la medicina en México país y de dicha institución.[1]

El 30 de enero de 1961 el *Diario Oficial de la Federación* publicó un decreto mediante el cual el entonces presidente de la República, Lic. Adolfo López Mateos, autorizó el traspaso de las instalaciones del Centro Médico de la Secretaría de Salud al Instituto Mexicano del Seguro Social para preservar, restablecer y rehabilitar la salud de la población trabajadora.[2]

El 15 de marzo de 1963, en el vigésimo aniversario de la promulgación de la Ley del Seguro Social, se inauguró el Centro Médico Nacional, y el 15 de mayo de 1963 se inauguró el Hospital General del Centro Médico Nacional, constituyendo la mayor de las construcciones del conjunto hospitalario.[2,3]

La selección de los médicos que integraban la plantilla fue escrupulosa; una vez conformado el cuerpo médico, con su participación se seleccionaron para cada una de las especialidades médicas y quirúrgicas los equipos más modernos de su época, con lo que se colocó al entonces Hospital General a la vanguardia de la tecnología médica mexicana, con base en el modelo de estructura organizacional que incorporó el Dr. Bernardo Sepúlveda. En pocos años el hospital se

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

puso a la cabeza de la medicina mexicana en cuanto a la calidad de la atención médica otorgada a la población y la excelente formación de médicos especialistas.[4]

Durante el terremoto del 19 de septiembre de 1985 la estructura física del hospital se dañó en forma importante e irreversible. Posteriormente se inició la construcción de lo que sería el nuevo Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "Siglo XXI", el cual se inauguró el 23 de abril de 1992; el hospital estaba dotado de los equipos más modernos de ese tiempo, con el mismo cuerpo médico que le dio vida y con el mismo espíritu de superación.[4]

En 2000 el hospital obtuvo el premio IMSS de calidad y en 2001 recibió la certificación como Unidad Médica de tercer nivel de operación por parte del Consejo de Salubridad General.[1]

Desde sus inicios el hospital fue pionero en el desarrollo de técnicas y procedimientos que han impactado en el campo de la medicina tanto en el ámbito nacional como internacional. Por ejemplo, en México el hospital fue pionero en realizar la primera cardioversión eléctrica y el primero en colocar una fístula arteriovenosa para el tratamiento de los pacientes con insuficiencia renal crónica. El 21 de octubre de 1963 se realizó el primer trasplante renal bajo la dirección del Dr. Manuel Quijano Narezo; desde entonces, y hasta marzo de 2013, con la activa participación del grupo dirigido por la Dra. María del Carmen Gracida Juárez se realizaron 2 300 trasplantes de riñón, 13 de páncreas, 11 de hígado y uno de intestino. En el campo de la hematología se llevó a cabo el primer injerto de médula ósea. La oftalmología es otra área que el hospital ha desarrollado de manera muy importante en el IMSS y en el resto del sector salud, ya que a finales del decenio de 1960 se inició el programa de trasplante de córnea; en la actualidad suman más de 2 200 pacientes que han recibido un trasplante de este tipo. Durante el decenio de 1970 se introdujo la aplicación de la técnica láser ocular para el tratamiento de la retinopatía diabética, siendo la primera institución a nivel nacional que utilizó la fotocoagulación y la endofotocoagulación de retina; también fue la primera en efectuar cirugía queratorrefractiva para el tratamiento de los problemas de agudeza visual, mediante la tecnología más avanzada, como es el láser excimer.

En el campo de la urología fue el primer hospital en realizar litotripsia extracorpórea mediante la pulverización de cálculos renales por métodos no invasivos, con ayuda de la tecnología más avanzada de la época; además de la modificación de técnicas quirúrgicas cerradas mediante endoscopia de las vías urinarias. En la especialidad de cirugía de colon y recto el hospital cuenta con la serie más amplia de colonoscopias diagnóstico–terapéuticas realizadas en el IMSS; además de ser pionera en desarrollar y difundir la técnica para la formación de reservorios ileoanales para el tratamiento de los pacientes con resección total del colon. En la especialidad de cirugía de cabeza y cuello se colocó la primera prótesis para la voz en pacientes con laringectomía, así como implantes de silicona y grasa

en las cuerdas vocales para compensar la disfonía por lesión de los nervios recurrentes.[1]

Todos estos procedimientos diagnósticos y terapéuticos son sólo algunas de las contribuciones del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "Siglo XXI" a la tecnología y vanguardia médica institucional y nacional, las cuales avalan su reconocimiento como hospital insignia del Instituto Mexicano del Seguro Social.[1]

El Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "Siglo XXI" es una unidad médica de tercer nivel, creada para la atención de enfermedades complejas, en la que se desarrollan actividades de asistencia, educación e investigación médica en 14 especialidades médicas (alergia e inmunología, audiología, cardiología, dermatología, endocrinología, gastroenterología, hematología, infectología, medicina crítica, medicina interna, neurología, nefrología, psiquiatría y reumatología) y 11 especialidades quirúrgicas (anestesiología, angiología, cirugía de cabeza y cuello, cirugía de colon y recto, cirugía general, cirugía maxilofacial, cirugía plástica y reconstructiva, neurocirugía, oftalmología, otorrinolaringología, urología y trasplantes).[1]

La historia del área de quirófanos y del Servicio de Anestesiología comenzó poco después de la inauguración del Hospital General del Centro Médico Nacional, en el mes de marzo de 1963; la primera intervención quirúrgica consistió en una apendicectomía de urgencia, realizada por el Dr. Manuel Quijano Narezo.[5]

En 1978 se realizó la apertura de la nueva área de quirófanos, situada en un edificio de un piso, que es el mismo que funciona actualmente. Todos y cada uno de los servicios de especialidades quirúrgicas realizaban cirugías de alto nivel con resultados excelentes. El Hospital General adquirió un gran prestigio por la alta calidad de la atención médica ofrecida, convirtiéndose pronto en el sitio donde buscaban atención numerosas personas.[5]

En la enseñanza de la especialidad ha representado la sede del curso de especialización en anestesiología más importante de México, debido a su alta calidad de la enseñanza y el gran número de médicos formados.[5]

Respecto a la atención de pacientes, en 50 años de existencia se han administrado cerca de 500 000 anestesias de todo tipo para las diferentes especialidades quirúrgicas que se realizan, en especial cirugía mayor de alta especialidad en pacientes que presentan complicaciones sistémicas y tienen un riesgo anestésico–quirúrgico más alto.

Actualmente el hospital cuenta con 19 salas de quirófano, en las que un día típico se realizan alrededor de 39 cirugías, de las cuales un promedio de siete son de corta estancia, resultado de alrededor de 820 consultas diarias.[6]

El mejoramiento continuo de la calidad de la atención médica es el conjunto de estrategias que se efectúan en forma constante, sistemática y procesal, con el propósito de incrementar la calidad y la eficiencia en la prestación de la atención

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

médica. Las estrategias para el mejoramiento continuo se llevan a cabo con base en el diagnóstico situacional, integrado a través del proceso de evaluación.[7]

La atención médica de calidad al usuario se hace con oportunidad, conforme a conocimientos médicos vigentes y principios éticos, con el propósito de satisfacer sus necesidades de salud y sus expectativas, así como las de los prestadores de servicios y de la institución.[8] En los sistemas sanitarios públicos de cobertura universal las listas de espera (programación quirúrgica) constituyen un claro factor regulador de la demanda. La existencia de una lista de espera es un indicador del desajuste entre la oferta y la demanda, con un exceso relativo de demanda. En los últimos años esta situación se ha agravado, debido a los notables avances científicos, técnicos y médicos, así como al cambio experimentado por los pacientes en cuanto a su nivel de exigencia y expectativas de la enfermedad. Además de éstos y otros factores sociales y demográficos que puedan justificar el crecimiento en las listas de espera al comparar lo que sucede en distintas regiones o en diferentes hospitales, o incluso en distintas especialidades quirúrgicas dentro de un mismo hospital, se constata una importante variabilidad en la situación de las listas de espera, el tamaño de ellas, la media de los pacientes y las tasas de inclusión en lista de espera, entre otros.[9] Por tanto, es necesario conocer la demanda quirúrgica en las diferentes especialidades, con el fin de planear estrategias que mejoren la calidad en la atención médica.

RESULTADOS

Se cuenta con un total de 7 498 registros de las cirugías llevadas a cabo durante 2010, de las cuales 3 822 (51%) se hicieron en mujeres y 3 676 (49%) en varones (figura 27–1). La edad promedio general fue de 53.2 ± 17.5 años.

El Servicio de Oftalmología realizó 2 352 cirugías, que corresponden a 31.4% del total. Las más frecuentes fueron la exéresis extracapsular de catarata más colocación de lente intraocular, con un total de 632 casos (26.8%) y una duración de 137.5 min de tiempo anestésico; la vitrectomía, que se llevó a cabo en 609 ca-

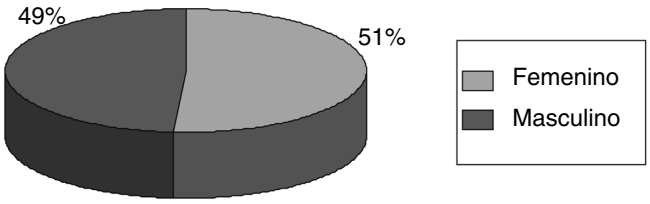


Figura 27–1. Frecuencia de procedimientos quirúrgicos por sexo.

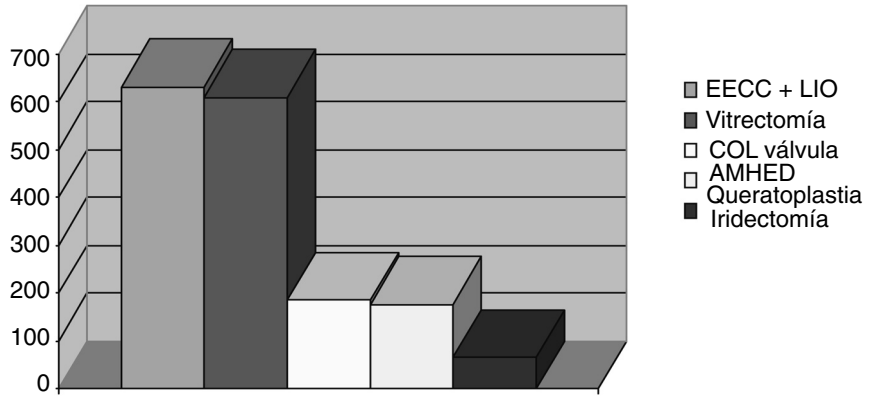


Figura 27–2. Gráfica que muestra los cinco procedimientos quirúrgicos más frecuentes realizados en el área de oftalmología.

sos (25.8%), con una duración de 130 min; la colocación de válvula de Amhed en 185 casos (7.8%), con 140 min de duración; la queratoplastia en 176 casos (7.4%), con 125 min; y la iridectomía en 65 casos (2.7%), con un lapso de ejecución de 130 min (figura 27–2).

En el Servicio de Gastrocirugía se realizaron 1 149 cirugías, que corresponden a 15.3% del total. Las más frecuentes fueron la laparotomía exploradora, con 255 casos (22.2%) y una duración de 135 min de tiempo anestésico; la colecistectomía abierta, en 171 casos (14.8%) durante 120 min; la colecistectomía laparoscópica en 81 casos (7.0%), con 130 min de duración; el lavado de cavidad en 74 casos (6.4%), con 140 min; la plastia de pared en 65 casos (5.6%), con duración de 140 min; y la plastia inguinal en 57 casos (4.9%), con 120 min (figura 27–3).

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

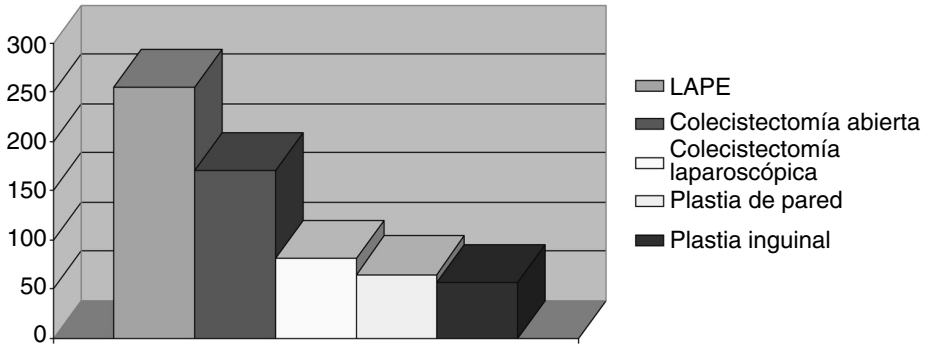


Figura 27–3. Gráfica que muestra los cinco procedimientos más frecuentes realizados en el área de gastrocirugía.

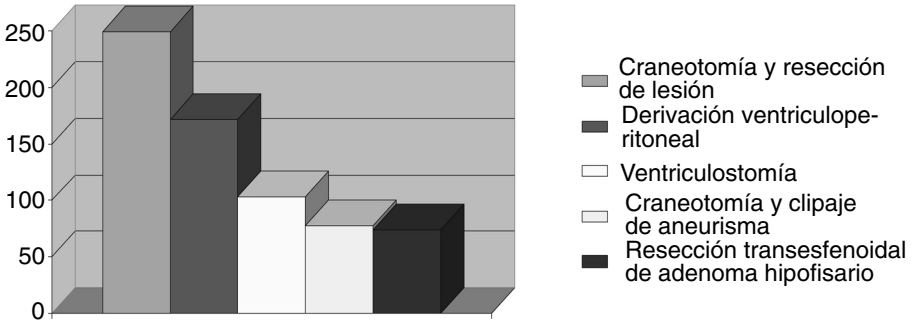


Figura 27–4. Gráfica que muestra los cinco procedimientos más frecuentes realizados en el área de neurocirugía.

En el Servicio de Neurocirugía se efectuaron 112 cirugías (14.8% del total). Las más frecuentes fueron la craneotomía con resección de la lesión en 249 casos (22.3%), con una duración de 130 min de tiempo anestésico; la derivación ventriculoperitoneal en 172 casos (15.4%), con 140 min; la ventriculostomía en 103 casos ((9.2%), con duración de 125 min; el clipaje de aneurisma en 78 casos (7.0%), con 131 min; y la resección transesfenoidal de adenoma de hipófisis en 74 casos (6.6%), con duración de 147.5 min (figura 27–4).

En el Servicio de Cirugía de Cabeza y Cuello se realizaron 736 cirugías (9.8% del total). Las más frecuentes fueron la traqueostomía en 170 casos (23%), con una duración de 170 min de tiempo anestésico; la laringoscopia directa en 152 casos (20.6%), con 130 min; la tiroidectomía en 98 casos (13.3%), con 135 min; la paratiroidectomía en 59 casos (8.0%), con 204 min; y el drenaje de absceso en 50 casos (6.7%), con 125 min de duración (figura 27–5).

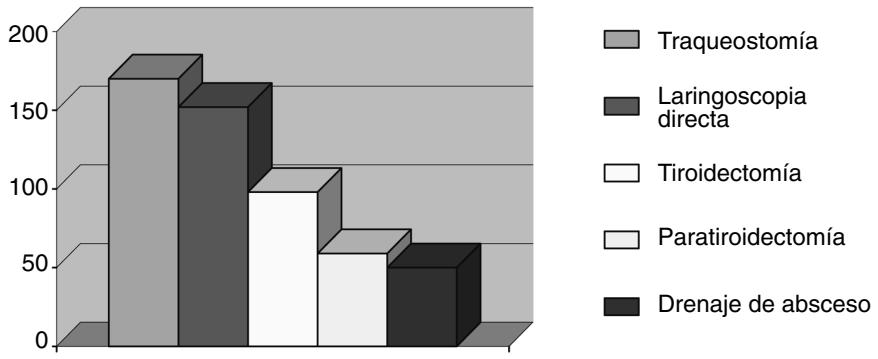


Figura 27–5. Gráfica que muestra los cinco procedimientos más frecuentemente realizados en el área de cirugía de cabeza y cuello.

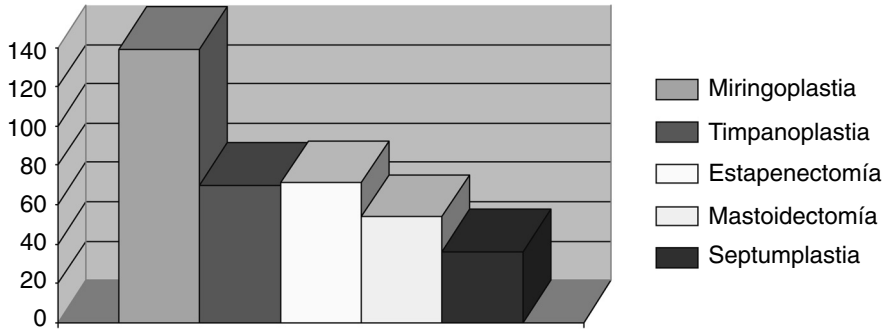


Figura 27–6. Gráfica que muestra los cinco procedimientos más frecuentes realizados en el área de otorrinolaringología.

En el Servicio de Otorrinolaringología se hicieron 561 cirugías (7.5% del total). Las más frecuentes fueron la miringoplastia en 139 casos (24.7%), con una duración de 145 min de tiempo anestésico; la estapedectomía en 71 casos (12.6%), con 125 min; la timpanoplastia en 70 casos (12.4%), con una duración de 150 min; la mastoidectomía en 54 casos (9.6%), con 135 min; y la septoplastia en 36 casos (6.4%), con 150 min de duración (figura 27–6).

En el Servicio de Angiología se realizaron 550 cirugías (7.3% del total). Las más frecuentes fueron la exploración arterial en 133 casos (24.1%), con un tiempo anestésico de 155 min; la realización de fístula arteriovenosa en 86 casos (15.6%), con 150 min; la endarterectomía en 76 casos (13.8%), con una duración de 137.5 min; la aneurismectomía en 41 casos (7.4%), con 125 min; y la cirugía de carótida en 26 casos (4.7%), con 130 min de duración (figura 27–7).

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

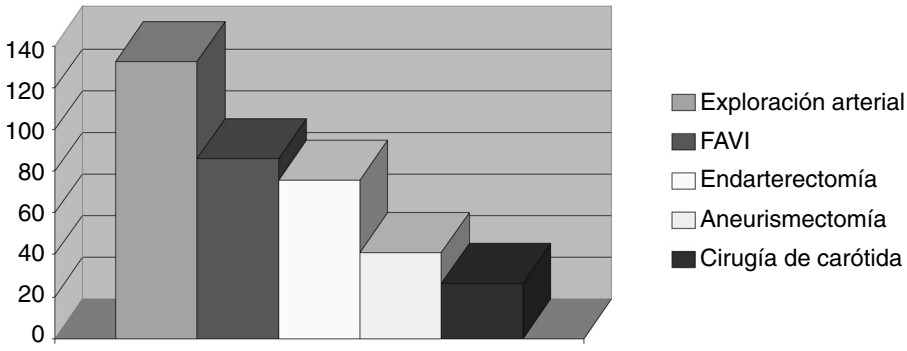


Figura 27–7. Gráfica que muestra los cinco procedimientos más frecuentes realizados en el área de angiología.

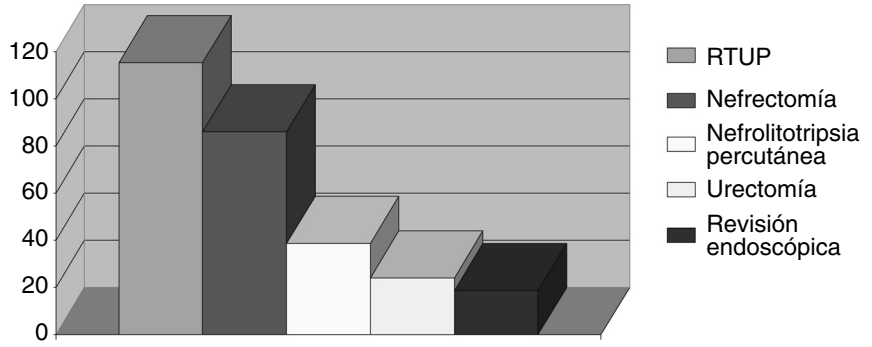


Figura 27–8. Gráfica que muestra los cinco procedimientos más frecuentes realizados en el área de urología.

En el Servicio de Urología se hicieron 439 cirugías (5.9% del total). Las más frecuentes fueron la resección transuretral de próstata en 115 casos (26.1%), con un tiempo anestésico de 140 min; la nefrectomía en 86 casos (19.5), con 150 min; la nefrolitotripsia percutánea en 39 casos (8.8%), con duración de 110 min; la uretrotomía en 24 casos (5.4%), con 155 min; y la revisión endoscópica en 19 casos (4.3%), con 245 min de duración (figura 27–8).

En el Servicio de Cirugía de Colon y Recto se realizaron 212 cirugías (2.8% del total). Las más frecuentes fueron la fistulectomía en 45 casos (21.2%), con una duración de 70 min de tiempo anestésico; el cierre de colostomía en 19 casos (8.9%), con 145 min, la hemorroidectomía en 16 casos (7.5%), con una duración de 182 min; y la fistulotomía en 15 casos (7.0%), con 120 min (figura 27–9).

En la Unidad de trasplantes se llevaron a cabo 187 cirugías (2.5% del total). Las más frecuentes fueron la nefrectomía en 69 casos (36.8%), con una duración

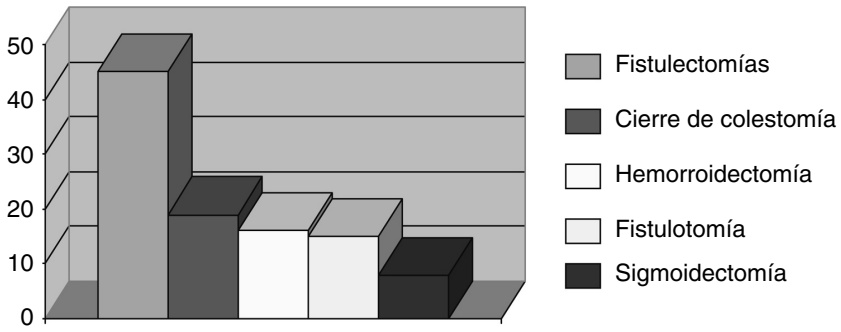


Figura 27–9. Gráfica que muestra los cinco procedimientos más frecuentes realizados en el área de cirugía de colon y recto.

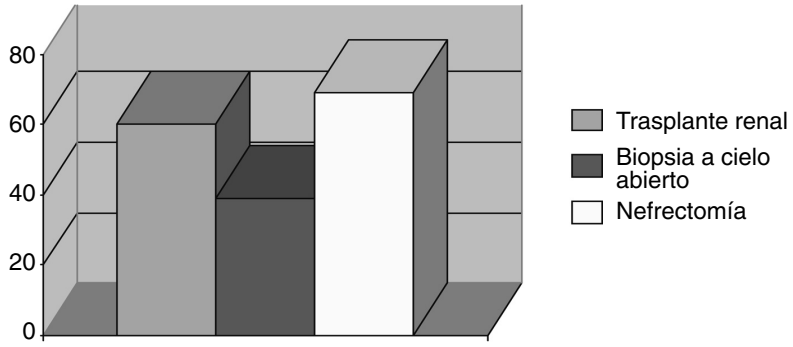


Figura 27–10. Gráfica que muestra los procedimientos más frecuentes realizados en la unidad de trasplantes.

de 150 min de tiempo anestésico; el trasplante renal en 60 casos (32.0%), con 205 min; y la biopsia a cielo abierto en 39 casos (20.8%), con una duración 125 min (figura 27–10).

En el Servicio de Cirugía Plástica y Reconstructiva se realizaron 108 cirugías (1.9% del total). Las más frecuentes fueron la exéresis y reconstrucción en 20 casos (18.5%), con 187 min de tiempo anestésico; la cirugía de mama en 14 casos (12.9%), con 105 min; el aseo quirúrgico y desbridación en 10 casos (9.2%), con duración de 105 min; y la reparación tendinosa en ocho casos (7.4%), con 185 min (figura 27–11).

En el Servicio de Cirugía Maxilofacial se efectuaron 73 cirugías (1.0% del total). Las más frecuentes fueron la osteotomía mandibular en 39 casos (53.4%),

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

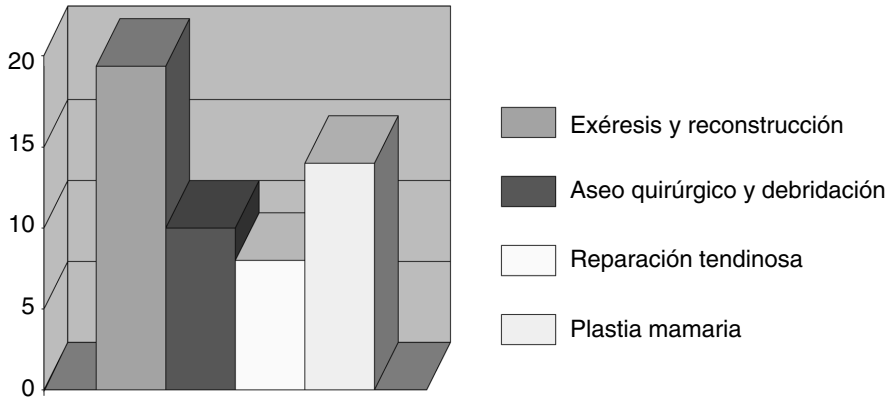


Figura 27–11. Gráfica que muestra los procedimientos más frecuentes realizados en el área de cirugía plástica y reconstructiva.

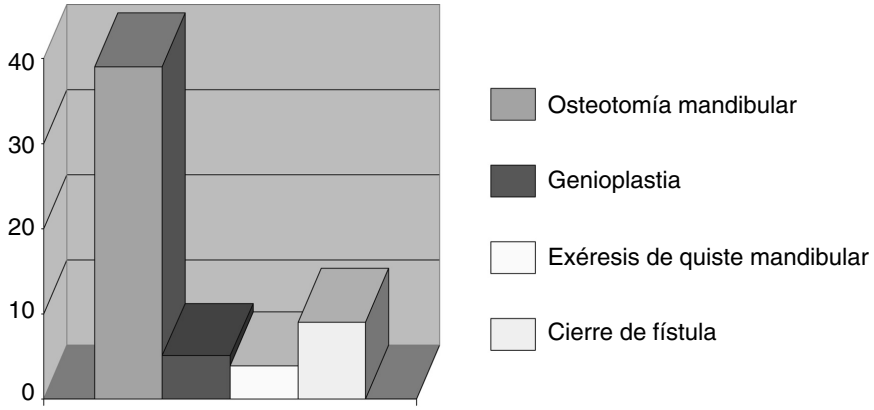


Figura 27–12. Gráfica que muestra los procedimientos más frecuentes realizados en el área de cirugía maxilofacial.

con una duración de 150 minutos de tiempo anestésico; la genioplastia en cinco cirugías (6.8%), con 140 min; la exéresis de quiste mandibular en cuatro cirugías (5.4%), con una duración de 72 min; y el cierre de fístula en cuatro cirugías (5.4%), con 220 min (figura 27–12).

En el Servicio de Cirugía de Tórax se realizaron 12 cirugías (0.2% del total). Las más frecuentes fueron la toracotomía en cinco casos (41.6%), con una duración de 105 min de tiempo anestésico; la costotomía con decorticación pulmonar en tres casos (25%), con 95 min; el lavado de mediastino en dos casos (1.6%), con una duración de 190 min; y la realización de ventana pericárdica en dos casos (16.6%), con 162.5 min (figura 27–13).

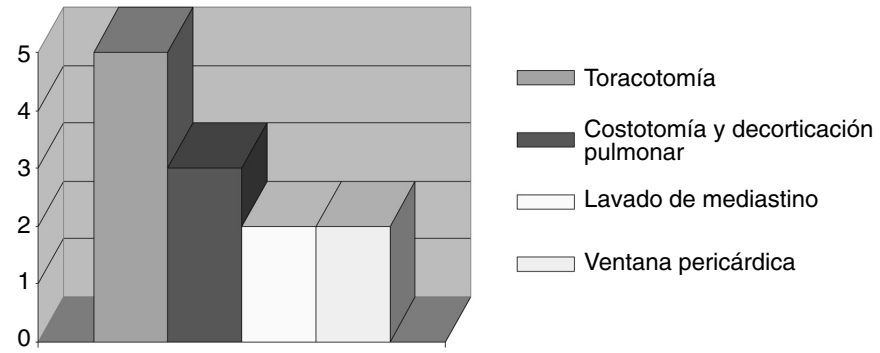


Figura 27–13. Gráfica que muestra los procedimientos más frecuentes realizados en el área de cirugía de tórax.

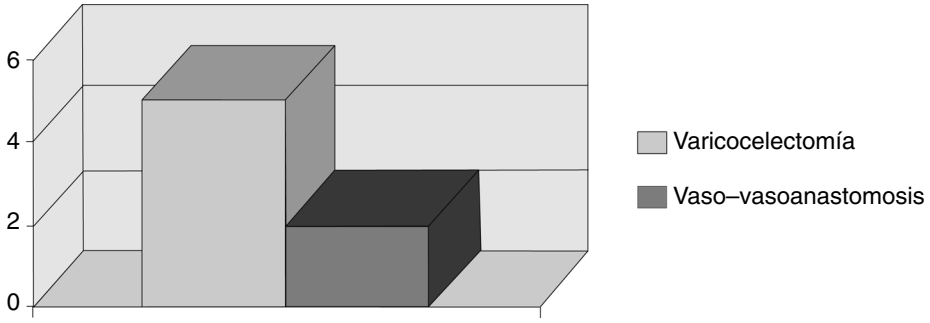


Figura 27–14. Gráfica que muestra los procedimientos más frecuentes realizados en el área de andrología.

En el Servicio de Andrología se hicieron siete cirugías (0.1% del total). Las más frecuentes fueron la varicocelectomía en cinco casos (71.5%), con una duración de 175 minutos de tiempo anestésico; y la vaso–vasoanastomosis en dos casos (28.5%), con 142 min de duración (figura 27–14).

En el Servicio de Ginecología únicamente se hicieron dos cirugías (0.05% del total): una cesárea (50%), con una mediana de 540 min, y una histerectomía (50%), con una mediana de 415 min (figura 27–15).

La técnica anestésica más utilizada fue la anestesia general balanceada (AGB), con 5 235 casos (69.8%), seguida del bloqueo retrobulbar (BRB), con 1 212 casos (16.1%), y de la anestesia local, con 549 casos (7.3%) (figura 27–16).

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

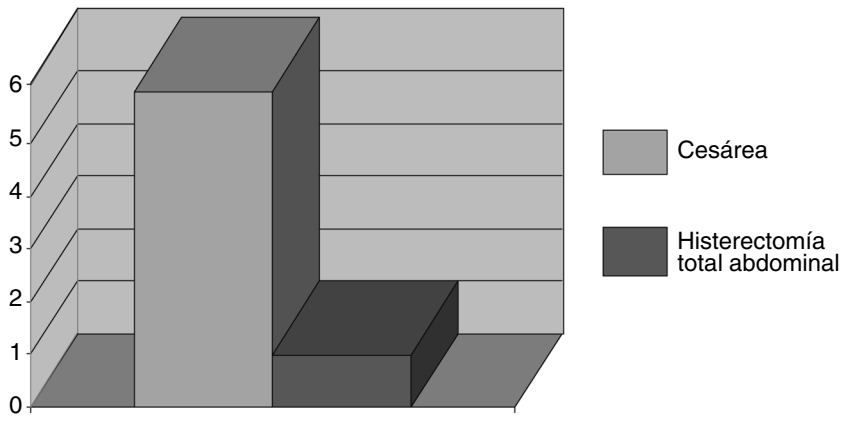


Figura 27–15. Gráfica que muestra los procedimientos más frecuentes realizados en el área de ginecología.

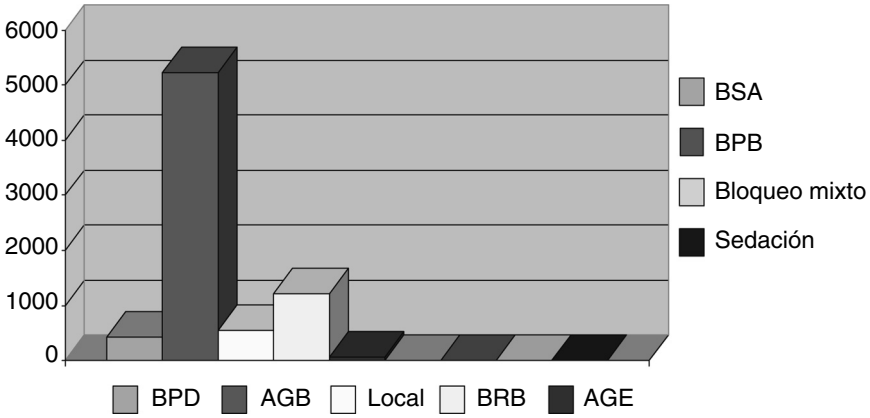


Figura 27–16. Frecuencia y tipo de procedimientos anestésicos.

DISCUSIÓN

La cirugía oftalmológica resultó ser la más frecuente, ya que en la mayor parte de los casos consiste en una cirugía ambulatoria de pacientes con factores de riesgo importantes, tales como hipertensión arterial, diabetes mellitus, cardiopatía isquémica y otras. Estos pacientes reciben anestesia regional y sedación, lo cual acorta el tiempo anestésico. Las enfermedades crónicas degenerativas que tienen como órgano blanco la retina y el incremento en la esperanza de vida, en la que la edad contribuye a la degeneración del cristalino, son la causa más frecuente de cirugía en esta especialidad.

Debido a la coexistencia de enfermedades múltiples en los pacientes tratados en hospitales de tercer nivel de atención no se precisa un diagnóstico, sino después de una exploración quirúrgica a través de la laparotomía, por lo que esta cirugía es la más frecuente en el Servicio de Gastrocirugía. El resto de las cirugías que se realizan con mayor frecuencia (p. ej., colecistectomías, plastias, apendicectomías, etc.) son procedimientos que se llevan a cabo en hospitales de segundo nivel; sin embargo, por tratarse de pacientes con entidades sistémicas agregadas, ameritan atención especializada, lo que representa un reto para el anestesiólogo más que para el cirujano.

En el Servicio de Neurocirugía la alteración operable más frecuente es la presencia de tumores primarios y metastásicos de cerebro, por lo que más de 50% de los casos son pacientes que inicialmente son intervenidos para colocación de catéter de derivación ventriculoperitoneal, constituyendo esta causa la mayor demanda en esta área.

En lo que respecta al área de cirugía de cabeza y cuello, la permeabilización de la vía aérea por intubación prolongada con la realización de traqueostomía concentra gran parte de los casos, así como la laringoscopia directa, debido a un aumento de la prevalencia de tumores benignos de laringe.

En el Servicio de Otorrinolaringología la patología de oído medio es la causa más común de intervención quirúrgica, siendo más frecuente la miringoplastia.

La enfermedad arterial aterotrombótica ocupa el primer lugar en el Servicio de Angiología, debido a que es una consecuencia de las enfermedades crónicas degenerativas. La cirugía más frecuente es la exploración arterial. No obstante, ocupa un lugar importante la realización de fístulas arteriovenosas en pacientes con insuficiencia renal en programa de hemodiálisis.

Es de esperarse que, debido al incremento en la esperanza de vida, la hipertrofia prostática benigna sea la patología quirúrgica más frecuente en el área de urología, siendo la resección transuretral de próstata la cirugía más realizada.

En el Servicio de Cirugía de Colon y Recto la fístula anal es la más frecuente; por tanto, la mayor demanda quirúrgica la constituyen las fistulectomías. A pesar de que el tiempo anestésico en la mayoría de los procedimientos es corto no es un área sobresaliente, porque sólo acaparó 2.8% del total de cirugías realizadas.

La Unidad de Trasplantes realizó un total de 60 trasplantes, pero la cirugía de mayor frecuencia correspondió a la nefrectomía, tomando en cuenta que se realiza para tener el número suficiente de donadores para los pacientes que reciben un trasplante, así como para resolver las complicaciones secundarias al trasplante renal.

En el Servicio de Cirugía Plástica y Reconstructiva predominaron los lipomas como patología quirúrgica. La cirugía más frecuente en este servicio fue la exéresis de los mismos con reconstrucción.

En el Servicio de Cirugía Maxilofacial se observó que el prognatismo mandibular fue lo más frecuente, siendo la osteotomía mandibular el procedimiento realizado en más de 50% de los casos. Tomando en cuenta que es un área para la resolución de patologías dentro del consultorio, no tuvo impacto en la productividad quirúrgica del quirófano.

En lo que respecta a cirugía de tórax, no constituye un área como tal dentro del hospital; sin embargo, dado que los pacientes presentan complicaciones que ameritan la atención especializada en esta rama, se realiza en gran parte de los casos apoyada por cirujanos del Hospital de Cardiología de esta misma sede.

El Servicio de Andrología está encaminado básicamente a las alteraciones que desencadenan esterilidad, encontrando como entidad más frecuente el varicocele y como cirugía más frecuente la varicocelectomía.

Por último, se hicieron dos procedimientos ginecológicos con un tiempo anestésico que supera el resto de las cirugías, los cuales no lo ameritan por sí mismos; sin embargo, este tipo de procedimientos sólo son parte de un conjunto de altera-

© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ciones que ameritan resolución quirúrgica. Todo lo anterior da la pauta para el mejoramiento en la calidad de la atención médica, permitiendo la reingeniería dentro de la programación quirúrgica que cubra las necesidades de cada especialidad de acuerdo con la demanda existente. De igual manera, muestra las necesidades de preparación del personal de salud en el área quirúrgica —con especial interés en la formación de médicos especialistas en anestesiología— que tiene un hospital sede con una alta calidad, tanto en recursos humanos como materiales, para su preparación y buen desempeño como profesionales de la salud en el futuro médico.

CONCLUSIÓN

La extracción extracapsular y colocación de lente intraocular es la cirugía con mayor demanda en el quirófano del bloque A, mientras que la laparotomía exploradora es la más frecuente en el quirófano del bloque B de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G.", Centro Médico Nacional "Siglo XXI".

REFERENCIAS

1. Semblanza histórica del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "Siglo XXI". Perspectiva como Unidad Médica de Alta Especialidad 2004. Coordinación General de Comunicación Social del Instituto Mexicano del Seguro Social
2. **Muñoz C, Gómez de la Cortina R:** Servicio de anestesiología. Radio de acción. *Rev Méd Hosp Gen Méx* 2000;63(4):229–230.
3. **Aguirre J, Aguirre H, Álvarez R:** Hospital General Centro Médico Nacional (1963–1985). Colegio de Médicos Posgraduados, IMSS, México, D. F. 1994:11–23,83–86.
4. Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G", Centro Médico Nacional "Siglo XXI", Coordinación General de Comunicación Social del Instituto Mexicano del Seguro Social: *Manual para médicos residentes 2000.*
5. **Benjamín MA, Brown C, Celis L, Flores B:** *Historia del Instituto Mexicano del Seguro Social.* 1ª ed. México, IMSS, 1980:95–105.
6. Boletín de Productividad Hospitalaria Institucional con base en GRDS. Tercer nivel de atención. Enero–diciembre de 2003:2.
7. **Aguirre HG:** Calidad de la atención médica. Secretaría General de la Conferencia Interamericana de Seguridad Social. 3ª ed. México, Noriega, 2002:71.
8. **Fernández N:** Calidad de atención médica. *Rev Salud Púb Méx* 1990;32:5–6.
9. Guía para la gestión de la lista de espera quirúrgica del Instituto Nacional de la Salud. Dirección General de Atención Primaria y Especializada, y Subdirección General de Atención Especializada. Madrid, 1998:2.