

Repertorio



de Medicina y Cirugía

Revista de la Sociedad de Cirugía de Bogotá - Hospital de San José
y la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud

Profilaxis de migraña

Antígenos de VPH en patología cervical

TÍTULOS ACADÉMICOS EN LA FACULTAD DE INSTRUMENTACIÓN QUIRÚRGICA

Palabras del Dr. Luis Carlos Taborda Ramírez

Vicerrector Académico

Mayo 17 de 2008



preciadas docentes y miembros distinguidos de nuestra comunidad académica convocados esta mañana para hacerles un público y merecido reconocimiento por las razones que me es muy grato y honroso exponer aquí.

Una de las grandes dimensiones constitutivas de la calidad de las instituciones y organizaciones en general, es la que en el lenguaje de los especialistas se designa como “talento humano” en el contexto del capital organizacional. Esto, que es fundamental para cualquier organización, cobra mayor importancia en el caso de una institución educativa y aún más cuando se trata de la educación superior, como es el caso de nuestra fundación académica y prestadora de servicios de salud.

No puede, en efecto, una institución educativa desarrollarse y legitimarse sin la vocación, dedicación, participación, lealtad y pertinencia de sus docentes con la casa donde se han educado y desarrollado su proyecto de vida, sirviéndole así mismo a la vida de otros, en una relación de docencia y servicio.

Esto que estoy describiendo como una gran fortaleza institucional y condición de calidad y proyección de la misma, es lo que ustedes representan para la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud y nuestro venerable Hospital de San José y nuestro floreciente Hospital Infantil Universitario de San José.

Permítanme expresarles, en nombre de la institución que represento, cierto pesar por la tardanza en



Grupo de profesoras de la facultad de Instrumentación Quirúrgica con el rector de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud Dr. Roberto Jaramillo U. y el vicerrector académico Dr. Luis Carlos Taborda R.

oficializar de manera formal y pública el respeto y el sentimiento de gratitud que siempre y auténticamente han sentido hacia la comunidad docente, todos los directivos y administradores de nuestra Sociedad de Cirugía desde el momento de su fundación. Así pues, en esta sencilla pero sentida y solemne ceremonia, les hacemos entrega de estos diplomas que certifican las diferentes titulaciones del escalafón docente, por su dedicación, talento, consagración y resultados.

Esta formalización pública de sus titulaciones, constituye, además, una forma de visualizar una de las fortalezas que se pueden mostrar y certificar dentro de los procesos de autoevaluación conducentes a la acreditación. El reconocimiento que hoy les hacemos, debe dinamizar aun más su apropiación, vivencia y compromiso con la realización de su vocación y su propio proyecto de vida.

De mi parte, reciban mis felicitaciones y mis más claros votos por sus continuos éxitos.

CERTIFICACIÓN DE COMPETENCIAS

Luis Carlos Taborda R.*

La dinámica del mundo contemporáneo, en lo que al trabajo se refiere, ha introducido el tema de las competencias como el indicador fundamental del desempeño de las personas en un campo determinado. Entendidas en términos generales como el conjunto de capacidades, conocimientos, habilidades y destrezas que nos permite desarrollar eficazmente un trabajo y solucionar problemas, se han convertido en uno de los horizontes de sentido de los procesos educativos.

En este trayecto de educar para adquirir competencias, el sector productivo ha impulsado una serie de mecanismos para comprobar esos desarrollos. Uno de ellos es la **certificación**. Consiste en el reconocimiento formal de las competencias de los trabajadores independientemente de la forma y lugar en que éstas fueron enseñadas, con base en una norma de competencia laboral. Esta certificación toma cada día más importancia y es una nueva exigencia para todos los profesionales. El área de la salud no es la excepción; por el contrario, ha sido de las primeras en asumir tal dinámica.

En nuestro país la entidad encargada de certificar las competencias laborales es el SENA. Para ello realiza un proceso de evaluación que consiste en la verificación de evidencias de desempeño y conocimiento del individuo. Tal proceso se caracteriza por estar centrado en los resultados del desempeño laboral que están definidos en una *norma de competencia* y es voluntario e individual. Nos interesa en este espacio lo tocante a quien se desempeña como **auxiliar de enfermería**. Tal ocupación posee las siguientes normas de competencia obligatorias:

- Atender y orientar a las personas en relación con sus necesidades y expectativas de acuerdo con políticas institucionales y normas.

- Admitir al usuario en la red de servicios de salud según niveles de atención y normativa.
- Controlar las infecciones de los usuarios y su entorno siguiendo las buenas prácticas sanitarias.
- Apoyar la definición del diagnóstico individual de acuerdo con guías de manejo y tecnología requerida.
- Asistir a las personas en las actividades de la vida diaria según condiciones de asignación y/o delegación del profesional, guías y protocolos.
- Participar en el cuidado a las personas para el mantenimiento y recuperación de las funciones de los diferentes sistemas por grupo etario en relación con los principios técnicos científicos y éticos.
- Brindar atención integral al individuo y la familia en cuanto al ciclo vital de acuerdo con el contexto social, político, cultural y ético.
- Generar actitudes y prácticas saludables en los ambientes de trabajo.
- Atender de manera integral al usuario en la unidad quirúrgica de acuerdo con guías de manejo y políticas.

Son normas de competencia opcionales:

- Trasladar a la persona en riesgo de salud según grado de complejidad y normas vigentes nivel 2.
- Esterilizar productos y artículos con estándares de aseguramiento de calidad.
- Cuidar integralmente al usuario en condiciones críticas de salud según su estado de acuerdo con criterios técnico científicos vigentes.
- Atender al usuario en la unidad quirúrgica siguiendo guías de manejo y protocolos.

* Vicerrector Académico, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC, Colombia.

- Cuidado del paciente en terapia renal según valoración del equipo interdisciplinario.
- Apoyar las actividades de salud ocupacional siguiendo con el programa diseñado en salud ocupacional y normatividad vigente.

Hoy el auxiliar de enfermería deberá ir certificando cada una de esas normas que conforman su ocupación.

El pasado 11 de junio 32 enfermeras y enfermeros de nuestra institución recibieron el certificado que los acredita como **evaluadores de competencias de auxiliares de enfermería**: nueve son obligatorias y seis opcionales. La actividad se desarrolló en el marco del compromiso suscrito entre el SENA y la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. El SENA prepara a los profesionales que van a evaluar y ellos realizan este proceso en el personal auxiliar de enfermería. A quienes lo aprueben el SENA les otorga la certificación.

Lo que se pretende entonces es que las 32 personas que obtuvieron su certificado para evaluar, adelanten ese proceso con 440 auxiliares vinculadas al Hospital de San José, Hospital Infantil Universitario de San José y la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Con ello se beneficia cada una de las personas que certifique sus competencias pues alcanzará un estándar definitivo en el mercado laboral. A su

vez, se beneficiarán las instituciones pues asegurarán, con este proceso, altos niveles de calidad en la prestación de los servicios certificados en sus auxiliares. Y, adicionalmente, el equipo evaluador se va a consolidar cada vez más. El resultado de tener toda esta fuerza de evaluadores y de personal certificado será, sin duda, mayor reconocimiento de la calidad de nuestras instituciones.

La dinámica de cooperación con el SENA, a partir de la experiencia con este primer grupo de evaluadores va a continuar: nos preparamos para adelantar con esa entidad un acercamiento a lo que podría ser el **diseño curricular por competencias**. Con ello garantizamos coherencia entre la enseñanza, el aprendizaje y la evaluación.

Con todo ello ponemos en escena los lineamientos pedagógicos de la FUCS expresados en su *proyecto educativo*, que tienden a desarrollar en el estudiante un espíritu de conocimiento profesional acorde con las exigencias de la sociedad. Así, la FUCS pretende sensibilizar al estudiante hacia la solución de problemas de salud y orientar acciones que redunden en beneficio de la calidad de vida y de las necesidades de la comunidad a partir del análisis de la realidad, para transformarla en provecho de los usuarios de los servicios de salud, de la familia y de la comunidad.



ANTICONVULSIVANTES: PROFILAXIS DE MIGRAÑA

Eduardo Palacios MD*, Oscar Pradilla MD**

Resumen

Múltiples medicamentos han sido utilizados en la profilaxis de la migraña y dentro de estos los anti-convulsivantes como el ácido valproico, topiramato y gabapentín han demostrado utilidad en la disminución del número y severidad de los ataques en cerca del 50%. Sus mecanismos de acción involucran interacciones con los canales de Na, K, Cl, Ca y neurotransmisores como glutamato, GABA y Ca, mediante las cuales los AC regulan la hiperexcitabilidad cortical y la disregulación neuromoduladora que constituyen las principales alteraciones fisiopatológicas en la migraña. Entre los AC el ácido valproico posee mayor acción profiláctica y similar efectividad a la lograda con propranolol. Ninguno puede considerarse de elección y la individualización del paciente es la principal guía para la selección del tipo de fármaco profiláctico.

Palabras clave: migraña, profilaxis, anticonvulsivantes, ácido valproico, gabapentín, topiramato.

Abreviaturas: MG, migraña; AC, anticonvulsivantes; GABA, ácido gamma-aminobutírico; AMPA, ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxalone propiónico; AVP, ácido valproico; TPM, topiramato; GPT, gabapentín; LTG, lamotrigina.

Abstract

Various types of medications have been used for migraine prophylaxis. Amongst them anticonvulsants (AC) such as valproic acid, topiramate and gabapentin have shown to be effective in reducing the frequency and severity of migraine attacks by nearly 50%. Mechanisms involve interactions of the Na, K, Cl, Ca channels and neurotransmitters such as glutamate, GABA and Ca, by which AC regulate cortical hyper-excitability and neuromodular dysregulation the main alterations to the pathophysiology of migraine. Among ACs, valproic acid has the most significant prophylactic action and is as effective as propranolol. None can be considered the preferred therapy and individual evaluation of patients is the main guide to select the appropriate prophylactic medication.

Key words: migraine, prophylaxis, anticonvulsants, valproic acid, gabapentin, topiramate.

Introducción

A principios del siglo XIX se consideró la MG como una forma de epilepsia,^{1,2} pero en la actualidad está claro que son dos entidades diferentes con ciertas similitudes clínicas que comparten algunos mecanismos fisiopatológicos. El empleo de AC como medicamentos profilácticos en la MG se inició des-

pués del trabajo publicado por Sørensen en 1988³ en el cual evalúa y reporta la efectividad del valproato en esta patología.

Varios mecanismos fisiopatológicos (Tabla 1) presentes en la MG también se encuentran en la epilepsia a nivel molecular, sináptico y en el funcionamiento de las redes neurales. El más importante es el desbalance entre la actividad excitatoria del glutamato y la inhibitoria del GABA evidenciado por la presencia de episodios recurrentes de disfunción neurológica reversible.²

Fecha recibido: febrero 5 de 2008 - Fecha aceptado: marzo 25 de 2008

* Jefe del servicio de neurología, Hospital de San José. Profesor Titular y jefe de cátedra de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá D.C. Colombia.

** Residente II de neurología. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá, D.C. Colombia.

Tabla. I Posibles mecanismos fisiopatológicos compartidos por la migraña y la epilepsia**Nivel molecular y sináptico**

- Funcionamiento anormal de los canales de Na^+ dependientes de voltaje.
- Funcionamiento anormal de los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje.
- Disminución de la inhibición mediada por el GABA a nivel presináptico y/o postsináptico.
- Aumento de la actividad excitatoria del glutamato a nivel presináptico y/o postsináptico.

Nivel redes neurales

- Disminución del umbral de excitación neural.
- Disminución del umbral para la inducción de cambios relacionados con la excitabilidad neuronal (sensibilización).

Tomado y traducido de: Antiepileptic drugs in migraine from clinical aspects to cellular mechanisms. Calabresi P, Galletta F, Rossi C et al. Trends in Pharmacological Sciences Vol 28, No.4 2007.

Los mecanismos de acción de los AC en la profilaxis de la MG son menos claros que en la epilepsia, incluso algunos se desconocen o no se comprenden en su totalidad. El resultado final de la acción de los AC es la modulación de la neuroconducción al alterar la actividad de los canales iónicos Na^+ , K^+ , Cl^- y Ca^{2+} , así como la síntesis o el metabolismo de los neurotransmisores para regular la actividad o el metabolismo de los receptores pre y postsinápticos de los neurotransmisores.^{1,4} Estas alteraciones sobre los canales iónicos en oportunidades ha llevado a considerar la MG dentro del grupo de las canalopatías. Un hallazgo interesante en el uso de los AC en la profilaxis de la MG es que no todos presentan una respuesta similar e incluso algunos no son efectivos. El objetivo de esta revisión es mostrar la evidencia del efecto de los AC en la profilaxis de la MG.

AC y su mecanismo de acción en la profilaxis de la MG

El mecanismo final de los AC para producir su efecto profiláctico es la disminución de la hiperexcitabilidad cortical y la corrección de la disregulación neuromoduladora.^{5,6} Los AC se caracterizan por actuar y producir efecto en más de un lugar, tanto a nivel del sistema nervioso central como del periférico. Como no existe completo conocimiento de los mecanismos de acción se han utilizado en MG

basados en ensayo y error. A nivel de los nervios periféricos se considera que los AC alteran la excitabilidad y la conductancia regulando la síntesis, expresión y actividad de los canales de Na^+ voltaje dependientes; a nivel central los canales de Na^+ están relacionados con la sensibilización e hiperexcitabilidad del sistema trigémino-cervical, pero la acción a este nivel no es suficiente para producir el efecto profiláctico en MG, y se comprueba en la efectividad de la carbamazepina, oxcarbazepina y fenitoína en controlar el dolor neuropático y su poca utilidad en la profilaxis de la MG; lo que podría explicarse por una mayor selectividad de estos AC hacia los canales de Na^+ periféricos que a los centrales o las interacciones inadecuadas con otras alteraciones iónicas relacionadas con la MG.^{1,7}

A nivel central los AC actúan corrigiendo la disregulación entre la acción inhibitoria del GABA y la excitatoria del glutamato; la mayoría ejercen su efecto anticonvulsivante y profiláctico en MG por acción sobre estos dos neurotransmisores. El GABA con su acción postsináptica sobre los receptores GABA-a y GABA-b (canales que están relacionados con la producción y perpetuación del dolor a nivel central² activan los canales de Cl^- permitiendo su ingreso a la célula y sacando K^+ de la misma, lo que lleva a una hiperpolarización de la membrana controlando así la conducción neuronal.^{8,9} El efecto neuromodulador

del GABA sobre su receptor a nivel del grupo de neuronas localizadas en el núcleo ventral postero-medial es el de mayor importancia ya que regula la actividad del centro de relevo para la propagación del estímulo nociceptivo al cortex.¹⁰ El AVP, TPM y GPT comparten otra acción sobre el GABA modulando su síntesis y degradación.⁴

El glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio relacionado con la producción y propagación del impulso nervioso. En la MG se considera que el aura es facilitada por la activación de los receptores N-metil-D-aspartato relacionados con glutamato¹¹ y la sensibilización central que lleva a la cronicidad del dolor también esta mediada por éste.⁴ La acción directa del glutamato sobre los receptores AMPA y Ca^{2+} tipo L induce la transmisión del impulso nociceptivo en las redes neurales y los canales de Ca^{2+} tipo T participan en la sincronización tálamo-cortical de los impulsos sensitivos y nociceptivos.¹² El AVP, TPM y LTG poseen gran actividad moduladora sobre el glutamato, pero esta última no ha demostrado efecto satisfactorio en la profilaxis de la MG.^{4,11,13}

Los canales de Ca^{2+} voltaje dependientes tipo L y N presinápticos y los canales P/Q son otro sitio de acción importante de los AC en la profilaxis de MG; están relacionados en forma directa con la vasodilatación dural y la liberación del péptido genéticamente relacionado de la calcitonina que facilita este proceso.⁴ A nivel de la sustancia gris periacueductal los canales P/Q se encargan en parte de la modulación de la nocicepción trigeminal; a nivel periférico los canales de Ca^{2+} expresan la subunidad $\alpha_2\delta$ responsable de facilitar la alodinia.^{4,7,14} El GPT y TPM modulan los canales de Ca^{2+} en forma directa y por medio del control de la actividad glutaminérgica.^{4,15}

En resumen, es claro que las múltiples interacciones de los AC con los canales iónicos Na^+ , K^+ , Cl^- y Ca^{2+} , así como los neurotransmisores GABA, glutamato y Ca^{2+} a nivel pre y postsináptico son los principales mecanismos responsables de lograr el control de la disregulación neuromoduladora y la hiperexcitabilidad cortical presentes en la MG;

podría decirse que a mayor número de niveles de acción del medicamento utilizado, mejor respuesta profiláctica produce en el paciente.

Recomendaciones sobre el uso de AC en la profilaxis de la MG

La elección de un AC como medicamento en la profilaxis de MG debe realizarse con base en la efectividad demostrada, el número, frecuencia y severidad de los efectos adversos, teratogenicidad, comorbilidad con epilepsia o trastornos del estado del ánimo, además de evaluar los efectos de otros fármacos de primera línea como amitriptilina y propranolol. Recordar siempre que cada paciente es diferente, por tanto la selección del medicamento dependerá de las características de cada individuo en particular.

El tiempo de la profilaxis no debe ser inferior a seis meses, no existen suficientes datos que expliquen cómo y cuándo suspender estas medicaciones. Loder¹⁶ reporta hasta 75% de reactivación e incremento de los ataques al suspenderse el profiláctico administrado, sin importar el grupo farmacológico al que pertenezca, lo cual podría explicarse por la teoría de las alteraciones en los canales iónicos de Na^+ , Cl^- , K^+ y Ca^{2+} .

En la **Tabla 2** se agrupan los AC con respecto a su efecto profiláctico en migraña.^{1,13,17,18} La recomendación de la Academia Americana de Neurología (AAN) publicada en 2008 clasifica los medicamentos utilizados en la profilaxis de la MG en cinco grupos en relación con su efectividad, recordando que no todos los AC están incluidos. El primer grupo se considera más efectivo.

Ácido valproico (AVP)

Es el AC con mayor número de estudios clínicos disponibles y el único con suficiente soporte científico y estadístico de eficacia en la profilaxis de MG en el momento. Es un inhibidor de la GABA-aminotransferasa e inductor de la ácido glutámico-

Tabla 2. Anticonvulsivantes y efectividad profiláctica en la migraña

Efectividad demostrada (Grupo)	Sin efectividad (Grupo)
Ácido valproico y moléculas derivadas (1) Gabapentín (2)	Carbamazepina (5) Oxcarbazepina Fenitoína (5) Lamotrigina (5) Vigabatrín
Con efectividad descrita pero sin suficiente soporte científico (Grupo)	
Topiramato (3 ^a) Zonizamida (3) Levetiracetam (3)	
Grupos de efectividad - AAN	
1.Eficacia moderada-alta, efectos adversos leves-moderados, adecuado soporte científico de efectividad. 2.Menor eficacia que el grupo 1 o soporte científico de eficacia limitado, efectos adversos leve-moderados. 3.Eficacia descrita por experiencia clínica pero sin soporte científico adecuado. 4.Eficacia moderada-alta pero con efectos adversos moderados-severos. 5.Sin eficacia mayor al placebo.	

descarboxilasa, lo que se traduce en un incremento de las concentraciones de GABA y una disminución de las de glutamato. Ejerce efectos directos e indirectos sobre los neurotransmisores regulando la neuroconducción^{19,20} y es el AC con mayor nivel de interacción en la profilaxis de MG, a pesar de que no todos los mecanismos de acción del AVP son conocidos. Se les atribuye similar eficacia en profilaxis de MG al AVP y moléculas derivadas.

Se han utilizado dosis desde 250 hasta 2.500 mg/día con el objetivo de lograr niveles séricos del medicamento entre 50 y 100 µg/mL. Aunque no existe una relación directa entre estos los niveles y el efecto profiláctico, Kinze²¹ reporta una mejor acción y tolerancia con niveles de 50 µg/mL. Recomendamos iniciar con 250 mg vía oral cada doce horas e incrementar hasta 1.000 mg/día sin sobrepasar este límite.²² Nosotros recomendamos iniciar con 250 mg en la noche vía oral, mantener esta dosis durante un mes e incrementarla solo cuando hay respuesta

inadecuada. En general hemos obtenido buenos resultados con dosis no mayores de 750 mg; Taylor y Goldstein²³ realizan la misma apreciación, iniciar con dosis bajas para luego aumentarlas, ya que no todos los pacientes van a requerir dosis elevadas.

Al AVP se le atribuye similar eficacia que el propranolol¹⁸ metoprolol y flunarizina²⁴ más no ha sido posible demostrar superioridad en relación con la profilaxis de MG.^{24,25,26,27} Kinze anota una mejor respuesta terapéutica cuando otros medicamentos han fallado.²¹ La reducción en la frecuencia de los ataques oscila entre 50 y 80%^{18,28,29} y ha demostrado utilidad en la profilaxis de MG con o sin aura y migraña transformada.^{22,25,26,29,30}

Los efectos secundarios agudos y a largo plazo del AVP constituyen la principal limitación para su utilización,^{18,28,29,31,32} como son dispepsia (25%), náusea (42%), alopecia (31%), temblor (28%), somnolencia y astenia (25%), aumento de peso (19%) y

otros menos frecuentes como hepatotoxicidad, falla hepática (aunque rara se recomienda no administrar en pacientes menores de doce años pues el riesgo decrece con la mayor edad; se considera de 1:100.000 pacientes tratados como monoterapia y 1:15.000 con terapia combinada,³² síndrome de ovario poliquístico, hiperandrogenismo, alteración en los factores de coagulación y pancreatitis. La náusea es el efecto adverso menos tolerado y más común en los estudios con divalproato sódico.¹⁸

El aumento de peso es desagradable y a menudo perdura después de suspender el medicamento; se recomienda no asociarlo con amitriptilina en terapia combinada por el riesgo de inducir un mayor incremento.³² La alopecia transitoria con posterior crecimiento de pelo más delgado y ondulado puede aparecer a los tres meses de tratamiento y se resuelve con la suspensión.³² A pesar de estos efectos adversos el porcentaje de abandono del tratamiento por estas causas es solo del 8 al 13%.²⁹ Se recomienda realizar exámenes paraclínicos para evaluar la función hepática, hemograma antes de iniciar el medicamento y control a los dos meses del nivel sérico del fármaco. No es necesario realizar exámenes paraclínicos de seguimiento en forma rutinaria.¹⁷

El uso de AVP en pacientes en edad fértil requiere la administración de ácido fólico (0,4 mg/día) para disminuir el riesgo de teratogenicidad (principalmente defectos del tubo neural) en caso de embarazo, que es hasta de 3,8% (con dosis >1.000 mg/día).^{27,33} A diferencia de otros AC el AVP no interfiere con la eficacia de los anticonceptivos orales.²⁷

Topiramato (TPM)

Este derivado de la D-fructosa es diferente en su estructura a los demás AC y el segundo con mejores niveles de acción en la profilaxis de MG,¹ estudios placebo controlados abiertos, doble-ciego y triple-ciego han demostrado su eficacia con una disminución del 50% en la frecuencia de las crisis^{1,4} sin modificación de los síntomas relacionados con el aura,²² sin embargo, está clasificado como grupo

tres por la AAN¹³ es decir, se requieren estudios con mejor diseño y peso estadístico para poder establecer su clara eficacia como medicamento profiláctico. El grupo de Cochrane formula la misma recomendación.¹⁸

En el estudio doble-ciego, placebo-controlado publicado por Storey,³⁴ 26% de los pacientes del grupo de TPM lograron una reducción del 50% en la frecuencia de los ataques ($P=0,004$) comparada con 9,5% del grupo placebo, administrando una dosis promedio de 125 mg/día (rango 25 a 200 mg/día), pero el bajo número de pacientes incluidos ($n=40$) no permitió extrapolar estos resultados al resto de la población con certeza. Silberstein³⁵ en el 2004 realizó una revisión de los estudios de profilaxis de MG con TPM identificando una disminución de las crisis alrededor del 50% en la mitad de los pacientes.

Las dosis sugeridas de TPM son 100 y 200 mg/día, pero el porcentaje de pacientes que logran efectividad con la última no es estadísticamente significativo para recomendar su uso y se incrementan en forma significativa los efectos secundarios, por lo que 100 mg/día (50 mg cada 12 horas vía oral) de TPM parece ser la dosis con mejor efecto profiláctico y tolerancia.^{34,35,36,37} Al igual que el AVP, el TPM ha demostrado superioridad ante el placebo, pero no frente al propanolol.³⁸ Los inconvenientes del uso del TPM son el tiempo necesario (entre cuatro y ocho semanas) para llegar a dosis recomendada de 100 mg/día y la frecuencia de efectos secundarios desagradables. Estos se presentan entre 3 y 10% de los pacientes y están casi siempre relacionados con la dosis administrada y la duración del tratamiento. Los principales^{34,35,36,37} son parestesias (40-60%), hipoestesia, fatiga (8%), dolor abdominal y náusea (12%), dificultad para concentrarse (10-20%), alteraciones en la memoria y el lenguaje, insomnio (4%) o somnolencia (6%), disminución del apetito, anorexia (21%), disgeusia (37%), pérdida de peso (20-50%) y depresión (4%). En relación con la pérdida de peso, el mecanismo por el cual el TPM lo induce no es claro en el momento (postulan la inhibición de la lipoproteína lipasa como responsable³⁹). No existen

datos claros que permitan predecir el porcentaje de peso que puede llegar a perder el paciente, pero es mayor en obesos y mujeres.³⁶ Storey³⁴ informó una reducción de ± 2.5 kg promedio y los porcentajes de pérdida de peso reportados en otros estudios incluidos los relacionados con epilepsia oscilan entre 2 y 7%. Dos de cada diez pacientes pueden perder más del 5% del peso corporal.^{37,40} Otros efectos secundarios descritos poco frecuentes son litiasis renal y glaucoma; el abandono del tratamiento por intolerancia está reportado alrededor de 10%.²⁸

El uso de TPM en el embarazo es inseguro ya que se han descrito en animales malformaciones y agenesias óseas con dosis bajas de 300 mg/día en monoterapia. Aunque los datos actuales sobre el uso de los nuevos AC en el embarazo no permiten definir con claridad el riesgo sobre el feto, la recomendación es evitar su uso durante este período.^{41,42}

Gabapentín (GPT)

Un perfil interesante se evidencia al estudiar al GPT en dolor neuropático, epilepsia y ahora MG debido a sus características farmacológicas; químicamente es un análogo del GABA pero que no ejerce su mecanismo de acción por medio de los receptores GABA-a y GABA-b sino que induce la liberación del GABA por mecanismos desconocidos, pero sin relación con el transporte vesicular. Modula la actividad de los canales de Na^+ y Ca^{2+} relacionados con la nocicepción (benéfico en pacientes con alodinia) y regula la actividad del sistema glutaminérgico. Los efectos adversos son leves y transitorios, su unión a proteínas e interacción con otros medicamentos es casi nula; el abandono por efectos adversos es bajo por lo que se convierte en una buena opción farmacológica a considerar.^{1,5,20,43,44}

De todos los estudios de AC y profilaxis en MG los relacionados con la efectividad del GPT son los más contradictorios, han demostrado y negado efectividad frente al placebo. La AAN¹³ lo clasifica dentro del grupo dos y Cochrane basado en los dos mejores estudios realizados con GPT (Mathew 2001

y Di Trapani 2000)^{44,45} recomienda su uso en aquellos casos de difícil manejo con las terapias de primera línea gracias a su buena tolerancia y seguridad.¹⁸

Las dosis utilizadas en los estudios van desde 300 hasta 2.400 mg/día (dosis promedio de 1.200 mg/día). A pesar de que puede iniciarse con 300 mg cada ocho horas, recomendamos comenzar con 300 mg/noche vía oral y adicionar 300 mg cada siete días hasta llegar a 300 mg cada ocho horas. Así disminuye el mareo y mejora la tolerancia del paciente al tratamiento; después se mantiene esta dosis durante un mes para evaluar el resultado y se podrá incrementar si no se ha logrado el efecto deseado. Se han reportado dosis eficaces desde 1.200 hasta 2.400 mg/día,^{44,45,46} pero tampoco existe una correlación clara entre dosis y efecto profiláctico; su efectividad es 40 a 50% menor que la lograda con AVP e igual o levemente inferior con TPM.^{5,17,27,47}

Los efectos adversos se reportan entre 10 y 13% de los pacientes, similar a la informada con otros AC pero en general son menores en número y severidad,^{18,45,46,48} estos son: mareo (25%), somnolencia (24%) y astenia (22%). Con los datos actuales es imposible tener una clara visión sobre la efectividad del GPT en la profilaxis de MG como monoterapia, pero podría ser útil como medicación coadyuvante.

Conclusión

Existen diversas opciones farmacológicas y no farmacológicas para la profilaxis de la MG. Dentro de las primeras los AC son una opción interesante teniendo en cuenta la fisiopatología de la MG y la manera cómo se instaura la cronicidad de los ataques con sensibilización central al dolor; se ha demostrado su efectividad en diversos estudios clínicos con el AVP, GPT y TPM que favorecen su empleo. En nuestra experiencia las dosis que aplicamos para lograr una disminución efectiva de los ataques y control del dolor son menores que las descritas en los estudios clínicos; elegimos estos medicamentos cuando otros como el propanolol o la amitriptilina no han sido efectivos después de dos meses de tratamiento o si

los efectos secundarios son intolerables o existe una contraindicación en el paciente. El costo elevado del fármaco para algunos pacientes es limitante en algunas oportunidades en nuestro medio.

Al observar la gran lista de medicamentos que se usan o se emplearon para la profilaxis de MG, nos confirma el concepto de que en la actualidad no existe una opción farmacológica ideal para esta patología. Debido a su alta incidencia y prevalencia, al alto costo que implica su manejo, a la discapacidad que produce y al deseo de que ese insoportable dolor no se repita, continuarán como hasta el momento las investigaciones en este campo.

Referencias

- Cutrer FM. Antiepileptic drugs: how they work in headache. *Headache*. 2001 Nov-Dec;41 Suppl 1:S3-10.
- Post RM, Silberstein SD. Shared mechanisms in affective illness, epilepsy, and migraine. *Neurology*. 1994 Oct;44(10 Suppl 7):S37-47.
- Sørensen KV. Valproate: a new drug in migraine prophylaxis. *Acta Neurol Scand*. 1988 Oct;78(4):346-8.
- Calabresi P, Galletti F, Rossi C, Sarchielli P, Cupini LM. Antiepileptic drugs in migraine: from clinical aspects to cellular mechanisms. *Trends Pharmacol Sci*. 2007 Apr;28(4):188-95.
- Ramadan NM. Current trends in migraine prophylaxis. *Headache*. 2007 Apr;47 Suppl 1:S52-7.
- Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine--current understanding and treatment. *N Engl J Med*. 2002 Jan 24;346(4):257-70.
- Rogawski MA, Löscher W. The neurobiology of antiepileptic drugs for the treatment of nonepileptic conditions. *Nat Med*. 2004 Jul;10(7):685-92.
- Kelly KM. Gabapentin. Antiepileptic mechanism of action. *Neuropsychobiology*. 1998 Oct;38(3):139-44.
- Morris GL. Gabapentin. *Epilepsia*. 1999;40 Suppl 5:S63-70.
- Goadsby PJ. Can we develop neurally acting drugs for the treatment of migraine? *Nat Rev Drug Discov*. 2005 Sep;4(9):741-50.
- Magnus L. Nonepileptic uses of gabapentin. *Epilepsia*. 1999;40 Suppl 6:S66-72.
- Glauser TA. Topiramate. *Epilepsia*. 1999;40 Suppl 5:S71-80.
- Silberstein SD. Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2000 Sep 26;55(6):754-62.
- Luo ZD, Chaplan SR, Higuera ES, Sorkin LS, Stauderman KA, Williams ME, Yaksh TL. Upregulation of dorsal root ganglion (alpha)2(delta) calcium channel subunit and its correlation with allodynia in spinal nerve-injured rats. *J Neurosci*. 2001 Mar 15;21(6):1868-75.
- Bayer K, Ahmadi S, Zeilhofer HU. Gabapentin may inhibit synaptic transmission in the mouse spinal cord dorsal horn through a preferential block of P/Q-type Ca²⁺ channels. *Neuropharmacology*. 2004 Apr;46(5):743-9.
- Evans RW, Loder E, Biondi DM. When can successful migraine prophylaxis be discontinued? *Headache*. 2004 Nov-Dec;44(10):1040-2.
- Rapoport AM, Bigal ME. Migraine preventive therapy: current and emerging treatment options. *Neurol Sci*. 2005 May;26 Suppl 2:s111-20.
- Chronicle E, Mulleners W. Anticonvulsant drugs for migraine prophylaxis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD003226.
- Cutrer FM, Limmroth V, Moskowitz MA. Possible mechanisms of valproate in migraine prophylaxis. *Cephalalgia*. 1997 Apr;17(2):93-100.
- Graff-Radford SB. Migraine Prophylaxis. *Clin Fam Pract*. Sep 2005;7(3):445-62.
- Kinze S, Clauss M, Reuter U, Wolf T, Dreier JP, Einhäupl KM, Arnold G. Valproic acid is effective in migraine prophylaxis at low serum levels: a prospective open-label study. *Headache*. 2001 Sep;41(8):774-8.
- Frediani F. Anticonvulsant drugs in primary headaches prophylaxis. *Neurol Sci*. 2004 Oct;25 Suppl 3:S161-6.
- Taylor K, Goldstein J. High-dose versus low-dose valproic acid as a prophylactic medication. *Headache*. 1996 Sep;36(8):514-5.
- Members of the task force: Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, Sándor PS. EFNS guideline on the drug treatment of migraine - report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2006 Jun;13(6):560-72.
- Jensen R, Brinck T, Olesen J. Sodium valproate has a prophylactic effect in migraine without aura: a triple-blind, placebo-controlled crossover study. *Neurology*. 1994 Apr;44(4):647-51.
- Rothrock JF, Mendizabal JE. An analysis of the "carry-over effect" following successful short-term treatment of transformed migraine with divalproex sodium. *Headache*. 2000 Jan;40(1):17-9.
- Silberstein SD, Goadsby PJ. Migraine: preventive treatment. *Cephalalgia*. 2002 Sep;22(7):491-512.
- D'Amico D. Antiepileptic drugs in the prophylaxis of migraine, chronic headache forms and cluster headache: a review of their efficacy and tolerability. *Neurol Sci*. 2007 May;28 Suppl 2:S188-97.

29. Hering R, Kuritzky A. Sodium valproate in the prophylactic treatment of migraine: a double-blind study versus placebo. *Cephalalgia*. 1992 Apr;12(2):81-4.
30. Shaygannejad V, Janghorbani M, Ghorbani A, Ashtary F, Zakizade N, Nasr V. Comparison of the effect of topiramate and sodium valproate in migraine prevention: a randomized blinded crossover study. *Headache*. 2006 Apr;46(4):642-8.
31. Mathew NT, Saper JR, Silberstein SD, Rankin L, Markley HG, Solomon S, Rapoport AM, Silber CJ, Deaton RL. Migraine prophylaxis with divalproex. *Arch Neurol*. 1995 Mar;52(3):281-6.
32. Silberstein SD. Divalproex sodium in headache: literature review and clinical guidelines. *Headache*. 1996 Oct;36(9):547-55.
33. Pennell PB. Pregnancy in the woman with epilepsy: maternal and fetal outcomes. *Semin Neurol*. 2002 Sep;22(3):299-308.
34. Storey JR, Calder CS, Hart DE, Potter DL. Topiramate in migraine prevention: a double-blind, placebo-controlled study. *Headache*. 2001 Nov-Dec;41(10):968-75.
35. Silberstein SD. Topiramate in migraine prevention: evidence-based medicine from clinical trials. *Neurol Sci*. 2004 Oct;25 Suppl 3:S244-5.
36. Silberstein SD. Topiramate in migraine prevention. *Headache*. 2005 Apr;45 Suppl 1:S57-65.
37. Peres MF, Mercante JP, Tanuri FC, Nunes M, Zukerman E. Chronic migraine prevention with topiramate. *J Headache Pain*. 2006 Sep;7(4):185-7.
38. Gupta P, Singh S, Goyal V, Shukla G, Behari M. Low-dose topiramate versus lamotrigine in migraine prophylaxis (the Lotolamp study). *Headache*. 2007 Mar;47(3):402-12.
39. Richard D, Ferland J, Lalonde J, Samson P, Deshaies Y. Influence of topiramate in the regulation of energy balance. *Nutrition*. 2000 Oct;16(10):961-6.
40. Greenwood RS. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2000;41 Suppl 2:S42-52.
41. Cissoko H, Jonville-Béra AP, Autret-Leca E. [New antiepileptic drugs in pregnancy: outcome of 12 exposed pregnancies] *Therapie*. 2002 Jul-Aug;57(4):397-401.
42. Vila Cerén C, Demestre Guasch X, Raspall Torrent F, Elizari Saco MJ, Sala Castellví P, Martínez Nadal S. [Topiramate and pregnancy. Neonate with bone anomalies] *An Pediatr (Barc)*. 2005 Oct;63(4):363-5.
43. Petroff OA, Rothman DL, Behar KL, Lamoureux D, Mattson RH. The effect of gabapentin on brain gamma-aminobutyric acid in patients with epilepsy. *Ann Neurol*. 1996 Jan;39(1):95-9.
44. Mathew NT, Rapoport A, Saper J, Magnus L, Klapper J, Ramadan N, Stacey B, Tepper S. Efficacy of gabapentin in migraine prophylaxis. *Headache*. 2001 Feb;41(2):119-28.
45. Di Trapani G, Mei D, Marra C, Mazza S, Capuano A. Gabapentin in the prophylaxis of migraine: a double-blind randomized placebo-controlled study. *Clin Ter*. 2000 May-Jun;151(3):145-8.
46. Buchanan TM, Ramadan NM. Prophylactic pharmacotherapy for migraine headaches. *Semin Neurol*. 2006 Apr;26(2):188-98.
47. Krymchantowski AV, Bigal ME, Moreira PF. New and emerging prophylactic agents for migraine. *CNS Drugs*. 2002;16(9):611-34.
48. Silberstein SD. Preventive treatment of migraine *Trends Pharmacol Sci*. 2006 Aug;27(8):410-5.



ANTÍGENOS DE VPH EN LESIONES INTRAEPITELIALES ESCAMOSAS

Inmunohistoquímica con P16ink4a, VIROACTIV® y Ki67

María del Pilar Archila Gómez MD*, Jenny Carolina Neira Ruiz**

Resumen

El método más utilizado en la actualidad para la detección precoz del cáncer del cérvix uterino (CCU) es la toma de citología cervicovaginal (CCV), la cual ha demostrado en forma amplia su utilidad dada su capacidad para detectar las lesiones precursoras del CCU, lo cual ha contribuido a disminuir de modo notable la morbilidad y mortalidad por esta neoplasia. La consecuencia inmediata de los programas de muestreo ha sido el incremento significativo del número de biopsias cervicales. Su análisis histológico es importante pues se considera el patrón de referencia (*gold standard*) en que el clínico se basa para planificar el tratamiento adecuado para estas pacientes. Sin embargo, existen casos en los que el diagnóstico histopatológico preciso es subjetivo y susceptible de opiniones variadas entre los observadores, hecho que ha incitado la búsqueda de técnicas alternativas como la inmunohistoquímica, para ayudar a establecer un valor pronóstico más confiable en las lesiones preneoplásicas del cérvix. Es por esto que nuestro estudio tiene como objetivo principal determinar la expresión IHQ de antígenos de VPH (subtipo de alto riesgo) y el índice de proliferación celular en lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado (LIEBG) y lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (LIEAG), utilizando los marcadores biomoleculares Ki67, P16ink4a y Viroactiv®.

Palabras clave: virus del papiloma humano, lesión intraepitelial escamosa de bajo grado, lesión intraepitelial escamosa de alto grado, técnica de inmunohistoquímica, P16ink4a, Ki67, Viroactiv.

Abreviaturas: VPH, virus de papiloma humano; CCU, carcinoma del cervix uterino; CCV, citología cervicovaginal; LIE, lesión intraepitelial escamosa; LIEBG, lesión intraepitelial escamosa de bajo grado; LIEAG, lesión intraepitelial escamosa de alto grado; NIC, neoplasia intraepitelial; CIS, carcinoma in situ; IHQ, inmunohistoquímica.

Abstract

Cytology-based screening is currently the most used strategy for early detection of cervical cancer. Cytology has proved to be significantly useful due to its ability to detect precancerous lesions, thus, contributing to a substantial reduction of morbidity and mortality due to this neoplasia. The immediate consequence of screening programs has been a significant increase on the number of cervical biopsies performed. The importance of histological analyses of these samples lies on the fact that they are considered the gold standard in which the clinicians base adequate treatment plans for patients. Nevertheless, in some cases a precise histology/pathology interpretation is subjective and susceptible to various opinions among observers. Due to the latter, finding alternative diagnostic techniques such

Fecha recibido: septiembre 25 de 2006- Fecha aceptado: febrero 28 de 2007

* Jefe del servicio de Patología, Hospital de San José. Profesora Asociada Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá D.C. Colombia

** Estudiante VI semestre, Facultad de Citohistología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá D.C. Colombia

as immunohistochemistry (IHC) has been encouraged to help establish a more reliable prognostic value in cervical preneoplastic lesions. For this reason, the main purpose of our study is to determine the IHQ expression of HPV antigens (high-risk sub-type) and cell proliferation rate in low-grade squamous intraepithelial lesions (LSIL) and high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL), using biomolecular markers such as Ki67, P16ink4a and *Viroactiv*®.

Key words: human papillomavirus (VPH), low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL), high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL), immunohistochemistry technique, P16ink4a, Ki67, *Viroactiv*®

Introducción

El CCU es la causa más frecuente de muerte en el mundo, con cerca de 450.000 casos nuevos detectados al año y 200.000 decesos atribuidos a esta enfermedad, constituyendo un problema de salud pública en los países subdesarrollados, sobre todo en Latinoamérica.^{1,2} El registro de cáncer en Cali es hasta ahora el único sistema poblacional en Colombia que provee datos de manera periódica y desde su inicio en 1962 ha venido reportando una de las tasas de incidencia de CCU más altas del mundo.³

El VPH es un virus DNA y se conocen más de 100 tipos diferentes, dentro de los cuales cerca de 40 se han asociado con lesiones del tracto genital femenino. En la mayoría de casos esta infección se presenta de forma *transitoria*, causada por los tipos 6, 11, 30, 34, 40, 42, 55 y 57, denominados de bajo riesgo. Solo algunas pacientes presentan una infección *persistente*, originada por los tipos 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51 y 58, considerados de alto riesgo, eventualidad en que la probabilidad para desarrollar una LIE es muy alta. Esta se divide en dos grandes grupos según la clasificación de Bethesda: de bajo grado, LEIBG (cambios sugestivos de VPH y NIC I), denominada infección productiva con gran formación de viriones completos presentados en las células superficiales con signos de coilocitosis⁴, y de alto grado LEIAG (NIC II, NIC III y CIS) que son las neoplasias invasoras donde el DNA viral se encuentra habitualmente integrado en el DNA celular y a la histología todo el epitelio está formado por células inmaduras de tipo basal.

Diagnóstico morfológico

El diagnóstico de infección por VPH se realiza por lo regular mediante la identificación morfológica de los cambios patognomónicos producidos por este virus en las células escamosas de tipo superficial. Sin embargo, aunque la presencia inequívoca de coilocitos indica infección vírica productiva con una gran especificidad, desde el punto de vista histológico es un método muy poco sensible puesto que la mayoría de LIEAG y carcinomas escamosos invasores no evidencian estos cambios morfológicos y el diagnóstico preciso se torna subjetivo y susceptible a variaciones entre observadores.⁵ El uso de técnicas alternativas permite una observación más confiable en lesiones preneoplásicas del cérvix.^{6,7}

Detección de proteínas del VPH (método inmunohistoquímico)

La técnica de IHQ es una técnica de inmunotinción que se caracteriza por demostrar antígenos presentes en células y tejidos. Utiliza infinidad de biomarcadores moleculares capaces de detectar procesos tanto benignos como malignos en las diversas muestras histológicas.⁸ Permite visualización de antígenos presentes en los tejidos mediante la aplicación secuencial de un anticuerpo dirigido contra un antígeno específico (anticuerpo primario), y un anticuerpo secundario que hará contacto directo con el primario mediante un complejo enzimático y un sustrato cromógeno, capaces de lograr una activación enzimática a nivel de este último que finalmente producirá una reacción visible (tono café) en el lugar donde está presente el antígeno.⁹

Para la detección de la cápside proteína L1 del VPH se pueden utilizar diversos anticuerpos monoclonales, entre los que se encuentra el *Viroactiv*, que se utilizó en muestras diagnosticadas como LEIBG para identificar el antígeno que codifica para la proteína de la cápside viral L1¹⁰ presente en los subtipos virales de alto riesgo, que se expresa solo en las células superficiales que evidencian cambios de coilocitosis.¹⁰

En el caso de los antígenos relacionados con el ciclo celular como Ki67 (índice de proliferación celular) y P16ink4a (proteína inhibidora de las quinasas dependientes de ciclinas) son empleados fundamentalmente para evidenciar las células con alta actividad proliferativa que están asociadas con la aparición de neoplasias premalignas y malignas del cérvix uterino, puesto que se ha pensado que la proliferación es un indicador temprano de crecimiento desordenado.¹¹ El anticuerpo monoclonal Ki67 detecta al antígeno expresado por células proliferantes en las siguientes fases del ciclo celular: etapa tardía de G₁, S, G₂ y M. Entre tanto la proteína reguladora P16ink4a que está codificada por el gen P16, es la encargada de evitar la fosforilación de la proteína del Rb, hecho que permitirá el avance despreocupado de la célula desde la fase G1 hasta la fase S, donde la célula se dividirá sin control alguno.¹²

Materiales y métodos

Estudio observacional, descriptivo de corte transversal. La población del estudio fue conformada por las biopsias de cérvix diagnosticadas como LEIAG y LEIBG, realizadas en el Hospital de San José de Bogotá DC, entre enero y agosto de 2005. La muestra fue conformada por 113 biopsias que cumplieron con los criterios de inclusión. Este número se calculó utilizando el programa de estadística *Base de datos Epiinfo*, a partir de una población de 160 biopsias, bajo los siguientes supuestos: inmunomarcaje de 90%, margen de error: 3%, confiabilidad de 95% y tamaño de muestra: 113.

Las láminas que tenían los cortes histológicos de cada una de las biopsias de cérvix y coloreadas pre-

viamente con H/E, fueron revisadas con anterioridad por el médico patólogo encargado para seleccionar los campos más representativos en cada tejido y así realizar la técnica de IHQ únicamente en los sitios indicados. Luego se tomó cada uno de los bloques de tejido incluidos en parafina y se realizaron cortes de dos a tres micras de espesor, dejando tres tejidos diferentes por lámina, con el fin de ahorrar anticuerpo y láminas que previamente fueron tratadas con un adhesivo llamado *Histogrip*, que se utiliza para lograr una mayor adhesión por parte del tejido a la lámina pues es una técnica donde se realizan numerosos lavados y por ende el tejido se puede desprender con facilidad.

También se utilizó un formato donde se registró la totalidad de muestras estudiadas que incluyó la marcación positiva o negativa que correspondiera para cada uno de los anticuerpos empleados en la técnica de la IHQ (Ki67, P16ink4a y *Viroactiv*), terminando con la firma del patólogo que revisó las láminas.

Criterios de inclusión: muestras con diagnóstico de LEIAG y LEIBG y las biopsias con buen procesamiento histológico. Criterios de exclusión: tejidos provenientes de piezas quirúrgicas (órganos completos), muestras desgastadas (pérdida del epitelio), biopsias con tejidos mal fijados y casos de diagnóstico dudoso.

Procedimiento para la técnica de IHQ

1. Obtener los bloques de tejido y seleccionar las áreas que requieren ser estudiadas.
2. Hacer cortes de 2 a 3 micras.
3. Llevar las láminas al horno para desparafinar a 60°C durante una hora mínimo.
4. Pasar las láminas por xilol durante cinco minutos (repetir este paso tres veces).
5. Pasar las láminas por alcoholes de manera decreciente (100%, 90%, 80%, 70%) durante cinco minutos cada uno.
6. Lavar con agua destilada.
7. Llevar las láminas a peróxido de hidrógeno H₂O₂ al 3% durante cinco minutos (bloquear peroxidasa endógena).

8. Lavar con TBS durante cinco minutos.
9. Llevar las láminas a citrato buffer en una vaporera tipo zoster durante 45 minutos, dejar enfriar a temperatura ambiente. Se recomienda evitar cambios bruscos de temperatura después de la recuperación antigénica ya que provocaría un daño a nivel de epítomos de cada tejido.
10. Lavar con TBS durante cinco minutos.
11. Bloquear los tejidos con abidina durante diez minutos.
12. Lavar con TBS.
13. Bloquear los tejidos con biotina durante diez minutos.
14. Lavar con TBS.
15. Utilizar *power block* durante diez minutos.
16. Decantar, no lavar.
17. Aplicar el anticuerpo primario y dejar incubando en la cámara húmeda de 45 minutos a una hora.
18. Lavar con TBS durante cinco minutos.
19. Aplicar el anticuerpo secundario LINK y dejar incubando durante diez minutos.
20. Lavar con TBS durante cinco minutos.
21. Aplicar estreptavidín y dejar incubando por diez minutos.
22. Lavar con TBS durante cinco minutos.
23. Realizar la reacción final con sustrato cromógeno diaminobenzidina – solución DAB-. Revelar al microscopio y cuando el tejido toma la tonalidad característica se debe cortar el efecto con agua destilada.
24. Contrastar con hematoxilina de Harris durante dos a cinco minutos.
25. Deshidratar, aclarar y montar.

Resultados

De las 113 biopsias escogidas para el estudio, se excluyeron 15 que no tenían los requerimientos necesarios para que la técnica fuera óptima. Por tanto, el número real estudiado fue de 98 muestras. Las frecuencias y porcentajes de positividad se registraron de la siguiente manera: Ki67 mostró el 46,9%

Tabla 1. Frecuencia y porcentaje con Ki67		
	FRECUENCIA	PORCENTAJE
1/3 Basal	52	53,1%
2/3 Medio y superficial	46	46,9%
Total	98	100,0%

Tabla 2. Frecuencia y porcentaje con P16ink4a		
	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Datos vacíos	(2)	(2,0%)
Positivo	54	55,1%
Negativo	42	42,9%
Total	98	100,0%

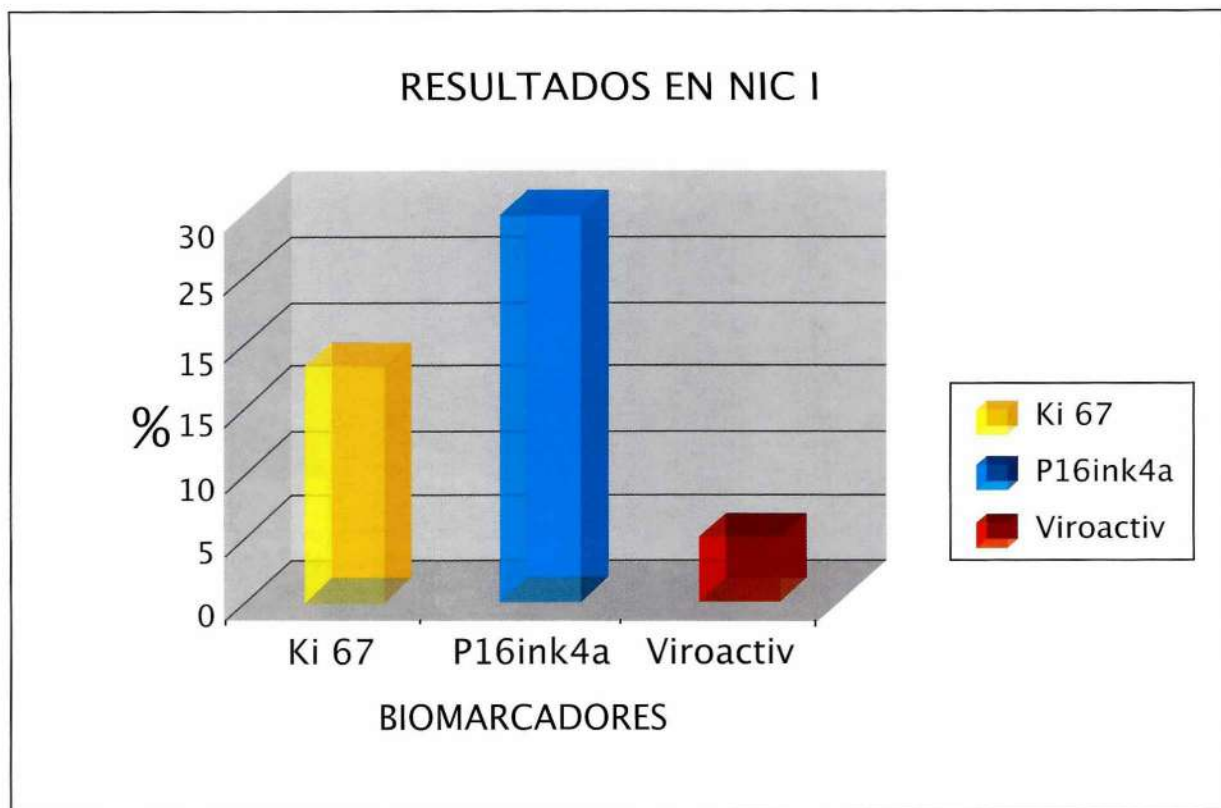
Tabla 3. Frecuencia y porcentaje con Viroactiv		
	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Datos vacíos	(2)	(2,0%)
Positivo	3	3,1%
Negativo	93	94,9%
Total	98	100,0%

Tabla 4. Frecuencia y porcentaje de LIE		
	FRECUENCIA	PORCENTAJE
NIC I	60	61,2%
NIC II	18	18,4%
NIC III	20	20,4%
Total	98	100,0%

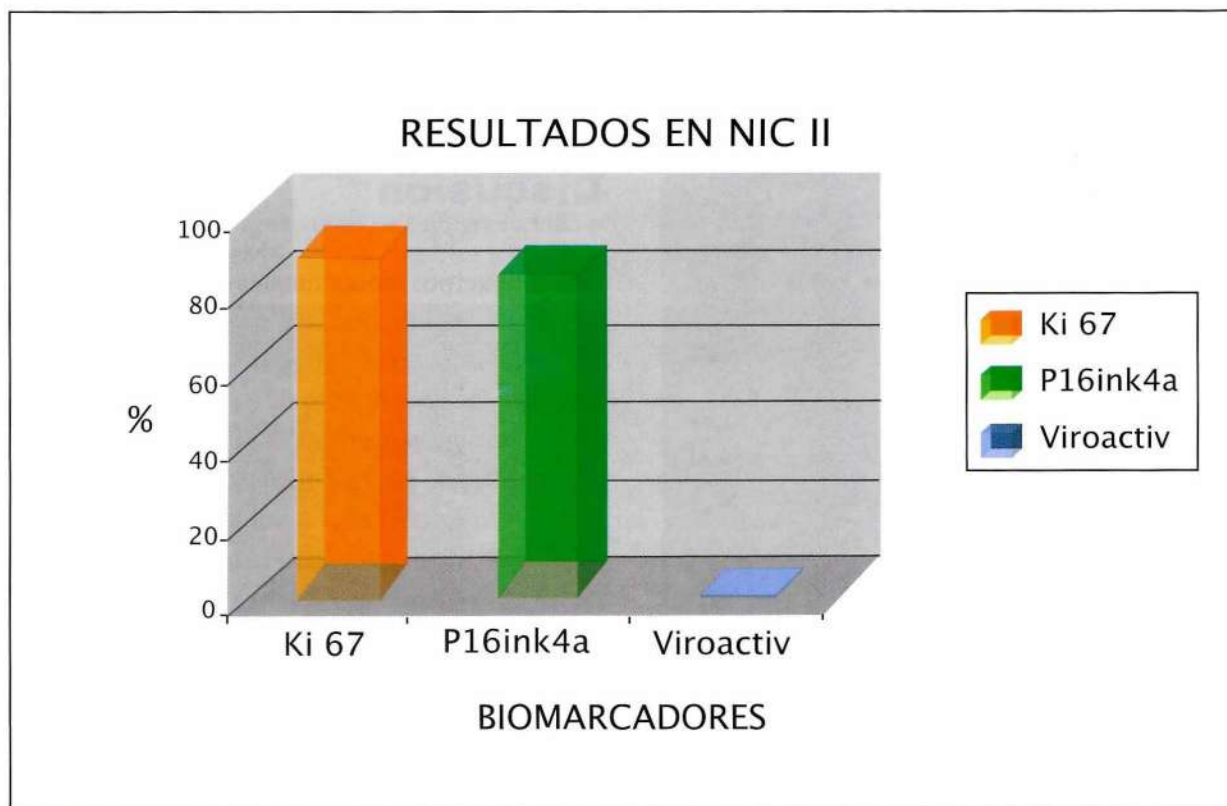
(46 casos), P16ink4a 55,1% (54) y *Viroactiv* 3,1% (3) (Tablas 1,2,3). Las LIE se distribuyeron así: el 61,2% se diagnosticaron como NIC I (60 casos), 18,4% NIC II (18) y 20,4% NIC III (20) (Tabla 4).

En las 60 muestras diagnosticadas como NIC I, el P16ink4a mostró la mayor positividad con 30,0% (18 casos), comparada con el bajo porcentaje de inmunotinción de Ki67 que correspondió al 18,3 (11 casos). En el caso de *Viroactiv* solo el 5,0% (3 casos) expresó positividad (Gráfica 1).

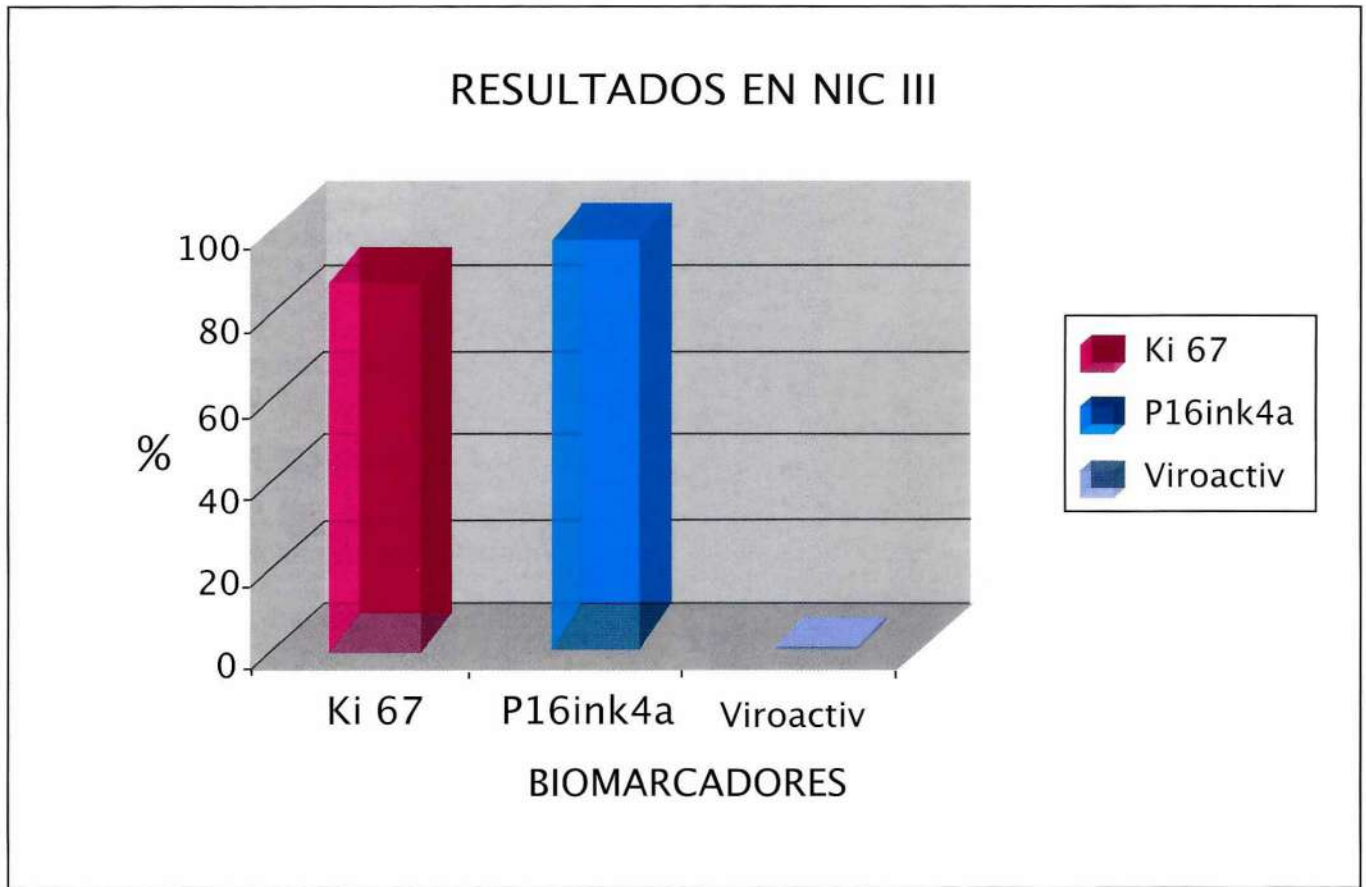
En la Gráfica 2 se observa que de las 18 muestras diagnosticadas como NIC II, el Ki67 marcó positivo en 94,4% (17 casos), resultado un tanto más alto al obtenido por P16ink4a que evidenció 88,9% (16 casos). Nótese el contraste en NIC III (Gráfica 3).



Gráfica 1. Distribución de porcentaje de positividad para los marcadores Ki67, P16ink4a y Viroactiv en NIC I.



Gráfica 2. Distribución de porcentaje de positividad para los marcadores Ki67, P16ink4a y Viroactiv en NIC II.



Gráfica 3. Distribución de porcentaje de positividad para los marcadores Ki67, P16ink4a y *Viroactiv* en NIC III.

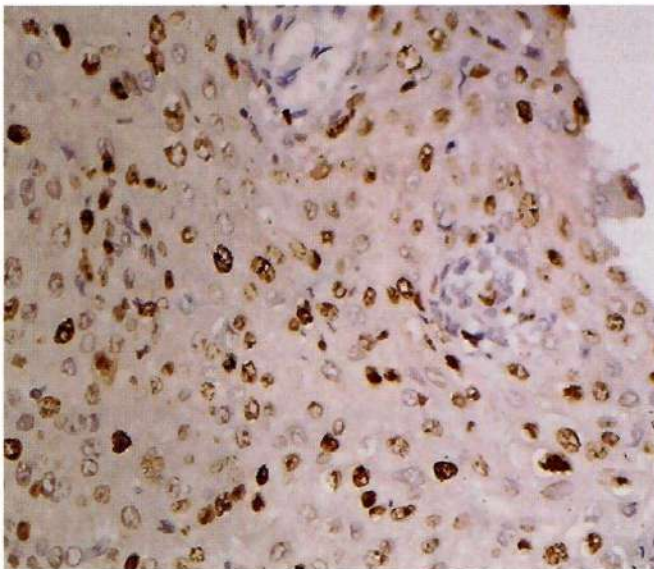


Figura 1. 40x. Lesión de alto grado. Índice de proliferación celular Ki67 en los tercios medio y superficial.

Discusión

Los anticuerpos monoclonales dirigidos contra antígenos relacionados con el ciclo celular, tales como Ki67 y P16ink4a, han sido identificados como marcadores de la tasa de crecimiento de los tumores¹³ (**Figura 1**). El anticuerpo monoclonal *Viroactiv*® VPH de HR ha sido empleado para identificar las pacientes portadoras de esta infección con los tipos virales 16, 18, 33, 35, 39, 45 y 56, que están asociados con la mayoría de LEIAG y algunas LEIBG (**Figura 2**).

De las 98 muestras histológicas estudiadas, el 46,9% mostró positividad para Ki67 en el tercio medio y superficial del epitelio escamoso (**Figura 3**) y para P16ink4a la positividad fue de 55,1% del total de las muestras (**Figura 4**), coincidiendo este hecho con estudios en los cuales se ha demostrado que es un

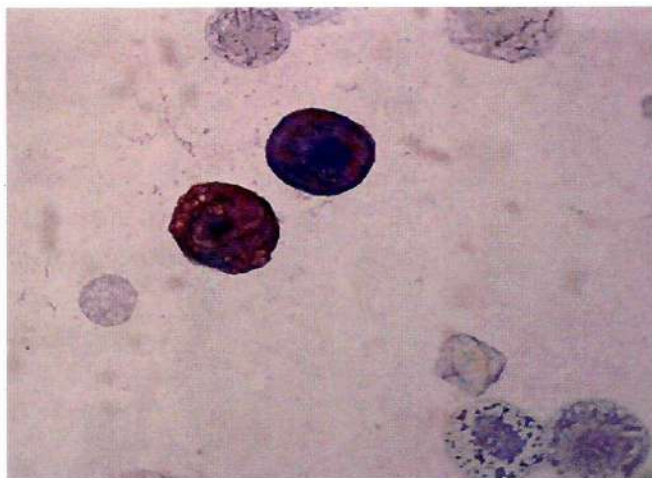


Figura 2. 100x. Control positivo de *Viroactiv*, donde se evidencia (en rojo) la proteína L1 de la cápside viral del VPH alto riesgo.

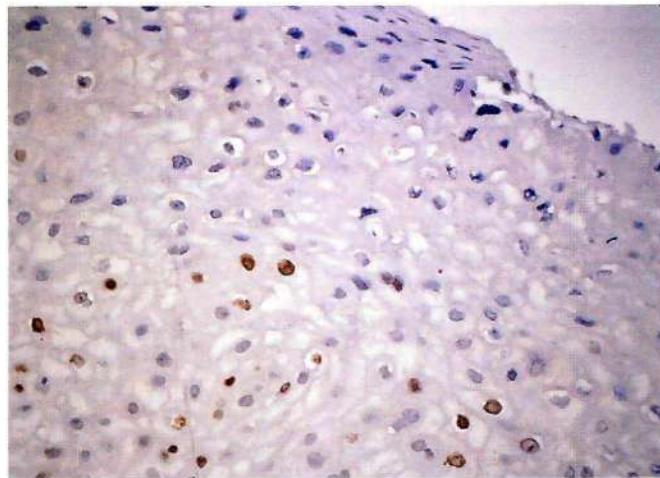


Figura 3. 40x. Índice de proliferación celular Ki67 sobre el tercio medio del epitelio escamoso.

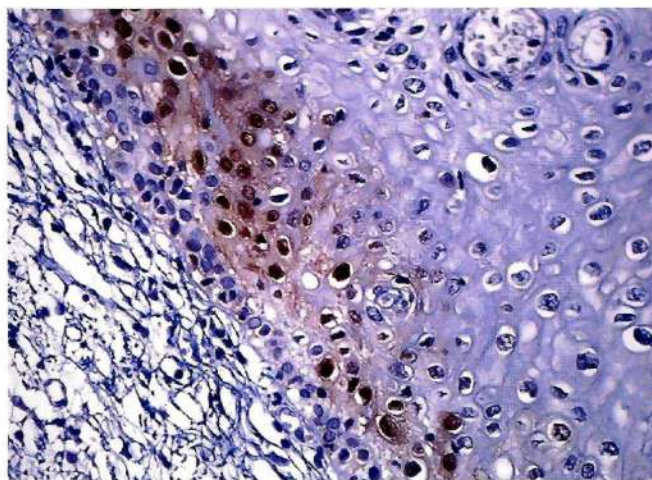


Figura 4. 40x. . Lesión intraepitelial de bajo grado NIC I. Marcación focal para p16ink4a.



Figura 5. 40x. Lesión Intraepitelial de bajo grado NIC I. Hematoxilina –eosina.

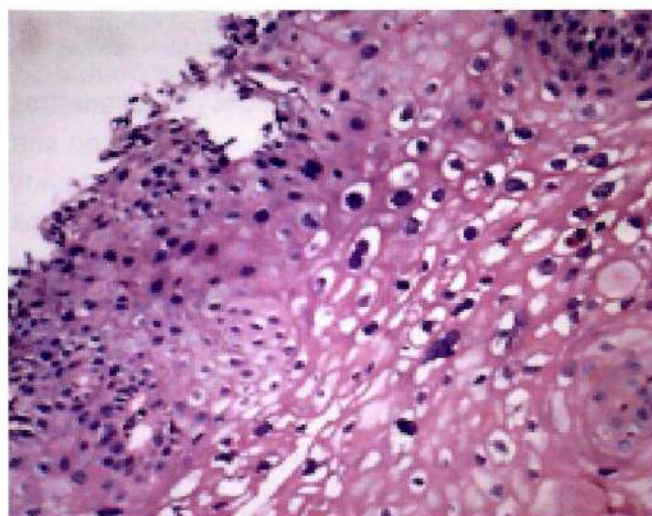


Figura 6. 40x. Lesión Intraepitelial de bajo grado NIC I. Hematoxilina –eosina.



Figura 7. 10x. Lesión intraepitelial de bajo grado NIC I. p16ink4a.

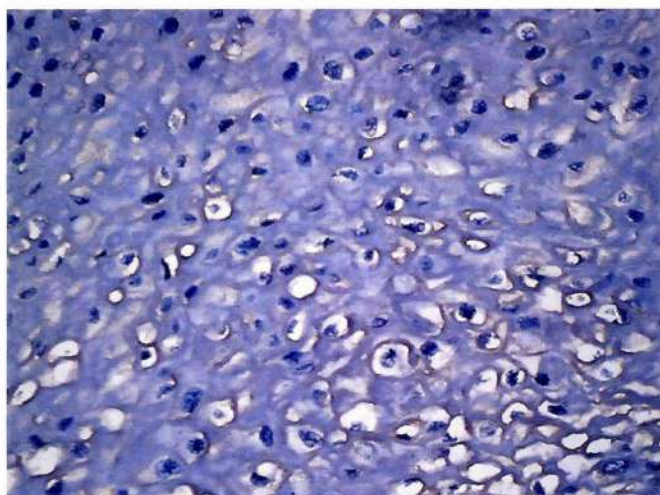


Figura 8. 40x. Epitelio displásico (NIC I) evidenciando marcación citoplasmática con *Viroactiv*.

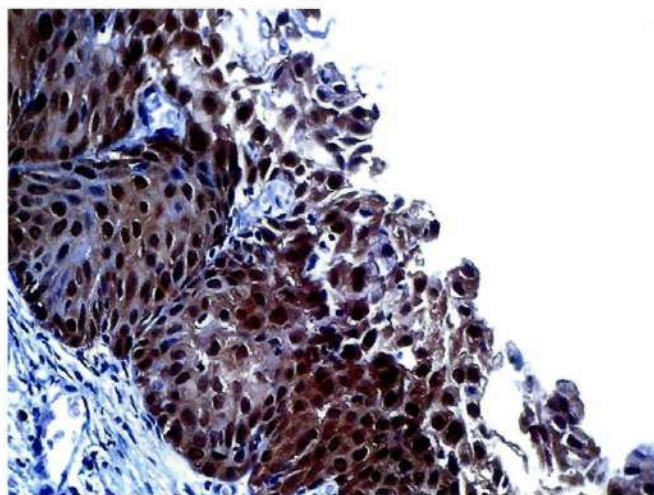


Figura 9. 40x. Lesión de alto grado. Expresión antigénica de P16ink4a ocupando por completo el espesor del epitelio exocervical.



Figura 10. 10x. Lesión de alto grado. Expresión antigénica de P16ink4a ocupando por completo el espesor del epitelio exocervical.

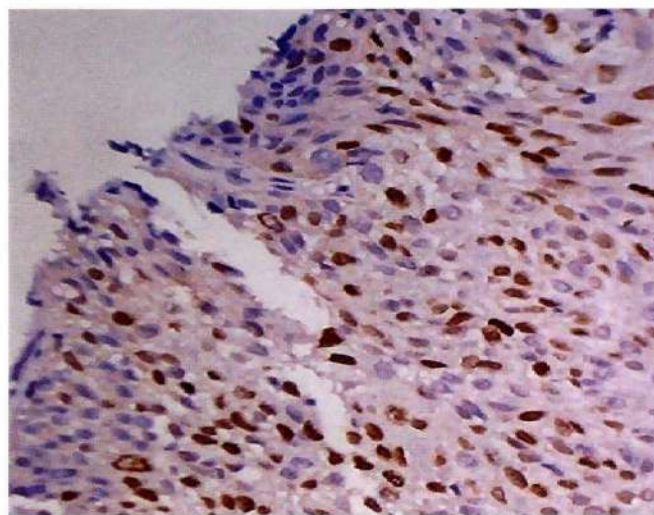


Figura 11. 40x. Lesión de alto grado. Índice de proliferación celular Ki67 en los tercios medio y superficial.

marcador de progresión para las lesiones intraepiteliales de bajo grado (**Figuras 5, 6 y 7**) que avanzarán muy probablemente a lesiones intraepiteliales de alto grado.¹⁴

Los porcentajes de inmunotinción que registran otros estudios con el P16ink4a comparados con esta investigación poseen una diferencia significativa.¹⁵ De 60 casos diagnosticados como NIC I en nuestro estudio, el 30,0% mostró mayor positividad para P16ink4a comparado con el bajo porcentaje de inmunotinción del Ki67 que correspondió al 18,3% del total de las muestras (**Gráfica 1**).

En el caso del *Viroactiv* solo el 5% de las muestras expresó positividad (**Figura 8**), coincidiendo con algunos resultados encontrados en varios estudios donde llamó la atención que el 93% de sus muestras histológicas diagnosticadas como NIC I fueron negativas para este marcador¹⁶ (**Tabla 3**). Por otra parte, de las 18 muestras que se diagnosticaron como NIC II, el 94,4% evidenció positividad con Ki67 (**Figura 1**) y 88,9% con P16ink4a (**Figura 9**), mostrando una gran correlación con los diagnósticos histopatológicos.¹⁷ En contraste con lo anterior, se puede resaltar que de 20 muestras (20,4%) diagnosticadas como NIC III, se observó positividad en 20 (100%)

para P16ink4a (**Figura 10**), y 18 (90%) para KI67 (**Figura 11**), datos que comparados con la literatura demuestran con claridad la fuerte asociación que existe entre el virus del papiloma humano -subtipos virales de alto riesgo- y las LIEAG y LIEBG que hicieron parte de nuestro estudio.

Referencias

1. Reeves WC, Brinton LA, García M, Brenes MM, Herrero R, Gaitán E, Tenorio F, de Britton RC, Rawls WE. Human papillomavirus infection and cervical cancer in Latin America. *N Engl J Med*. 1989 Jun 1;320(22):1437-41.
2. Hernández-Avila M, Lazcano-Ponce EC, de Ruíz PA, Romieu I. Evaluation of the cervical cancer screening programme in Mexico: a population-based case-control study. *Int J Epidemiol*. 1998 Jun;27(3):370-6.
3. Gonzalez M. Manual de normas técnico-administrativas para el programa de detención y control del cáncer de cuello uterino. 2ª ed. Bogotá : Secretaria de Salud; 2005.
4. Solomon D, Nayar R, editors. The Bethesda system for reporting cervical cytology. 2nd. ed. New York: Springer; 2004.
5. Klaes R, Benner A, Friedrich T, Ridder R, Herrington S, Jenkins D, Kurman RJ, Schmidt D, Stoler M, von Knebel Doeberitz M. p16INK4a immunohistochemistry improves interobserver agreement in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Surg Pathol*. 2002 Nov;26(11):1389-99.
6. Robertson AJ, Anderson JM, Beck JS, Burnett RA, Howatson SR, Lee FD, Lessells AM, McLaren KM, Moss SM, Simpson JG, et al. Observer variability in histopathological reporting of cervical biopsy specimens. *J Clin Pathol*. 1989 Mar;42(3):231-8.
7. Cuzick J, Szarewski A, Cubie H, Hulman G, Kitchener H, Luesley D, McGoogan E, Menon U, Terry G, Edwards R, Brooks C, Desai M, Gie C, Ho L, Jacobs I, Pickles C, Sasieni P. Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: the HART study. *Lancet*. 2003 Dec 6;362(9399):1871-6.
8. Mitchell MF, Hittelman WK, Lotan R, Nishioka K, Tortolero-Luna G, Richards-Kortum R, Wharton JT, Hong WK. Chemoprevention trials and surrogate end point biomarkers in the cervix. *Cancer*. 1995 Nov 15;76(10 Suppl):1956-77.
9. López G. HPV: Estudio morfológico e inmunohistoquímico en biopsias del cuello uterino. *Rev Ecuat Gin Obst*. 1993 Abr;2(2):31-45.
10. Fierzlaff JM, Kiviat NB, Beckmann AM, Jenison SA, Galloway DA. Detection of human papillomavirus capsid antigens in various squamous epithelial lesions using antibodies directed against the L1 and L2 open reading frames. *Virology*. 1988 Jun;164(2):467-77.
11. Brown DC, Gatter KC. Monoclonal antibody Ki-67: its use in histopathology. *Histopathology*. 1990 Dec;17(6):489-503.
12. Queiroz C, Silva TC, Alves VA, Villa LL, Costa MC, Travassos AG, Filho JB, Studart E, Cheto T, de Freitas LA. P16INK4a expression as a potential prognostic marker in cervical pre-neoplastic and neoplastic lesions. *Pathol Res Pract*. 2006 Feb;202(2):77-83.
13. Mittal KR, Demopoulos RI, Goswami S. Proliferating cell nuclear antigen (cyclin) expression in normal and abnormal cervical squamous epithelia. *Am J Surg Pathol*. 1993 Feb;17(2):117-22.
14. Raju GC. Expression of the proliferating cell nuclear antigen in cervical neoplasia. *Int J Gynecol Pathol*. 1994 Oct;13(4):337-41.
15. Trunk MJ, Dallenbach-Hellweg G, Ridder R, Petry KU, Ikenberg H, Schneider V, von Knebel Doeberitz M. Morphologic characteristics of p16INK4a-positive cells in cervical cytology samples. *Acta Cytol*. 2004 Nov-Dec;48(6):771-82.
16. Toro M, Llombart-Bosch A. Detección inmunohistoquímica de la proteína L1 de Virus Papiloma Humano (HPV) de alto riesgo en citologías y biopsias de cuello uterino. *Rev Esp Patol*. 2005 Ene;38(1):8-13.
17. Al-Saleh W, Delvenne P, Greimers R, Fridman V, Doyen J, Boniver J. Assessment of Ki-67 antigen immunostaining in squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix. Correlation with the histologic grade and human papillomavirus type. *Am J Clin Pathol*. 1995 Aug;104(2):154-60.



PERFORACIÓN DUODENAL POST COLANGIOPANCREATOGRAFÍA RETRÓGRADA ENDOSCÓPICA

Hospital de San José febrero de 2001 a febrero de 2007

Guillermo Eduardo Aldana Dimas MD*, Andrea del Pilar Betancourt Arias MD**

Resumen

Introducción: la perforación duodenal es una de las principales complicaciones de la instrumentación endoscópica de la vía biliar y se encuentra asociada con alta mortalidad. Su manejo tradicional ha sido quirúrgico aunque algunos autores han propuesto el expectante con resultados significativos.

Materiales y métodos: se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, tipo serie de casos en pacientes con perforación duodenal post CPRE, que fueron manejados en el servicio de cirugía general del Hospital de San José, en el período comprendido entre febrero de 2001 y febrero de 2007. Se recolectaron los datos demográficos, las indicaciones del procedimiento, síntomas y tiempo de iniciación, métodos diagnósticos utilizados, hallazgos quirúrgicos y mortalidad. **Resultados:** en el período comprendido entre febrero de 2001 y febrero de 2007 se realizaron 1.200 CPRE en el Hospital de San José. Trece pacientes fueron diagnosticados con perforación duodenal; el principal síntoma presente en todos fue dolor abdominal, aunque solo en tres de ellos se encontraron signos de irritación peritoneal. La mayoría fueron diagnosticados en forma tardía (más de 24 horas), tres presentaron choque previo al procedimiento quirúrgico, que independiente del tipo de lesión encontrada en cirugía se asoció con mortalidad. De manera retrospectiva se clasificó cada uno de los pacientes según *Stapfer et al.* El procedimiento quirúrgico de elección fue la exclusión pilórica y la mortalidad fue de 38,46%. **Conclusiones:** la perforación duodenal secundaria a la CPRE es una entidad poco frecuente, pero asociada con alta mortalidad, la cual aumenta con la severidad de la lesión y el manejo tardío de la misma.

Palabras clave: pancreatocolangiografía retrógrada endoscópica, efectos adversos, lesión duodeno, perforación intestinal, tomografía.

Abreviaturas: CPRE, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; UCI, unidad de cuidados intensivos; POP, postoperatorio.

Abstract

Introduction: duodenal perforation is one of the mayor complications of endoscopic instrumentation of the bile ducts and carries a high death rate. Traditionally duodenal perforation has been managed surgically however some authors advocate an expectant approach obtaining significant results. **Materials and Methods:** this is a descriptive, retrospective, case series study conducted in patients with

Fecha recibido: diciembre 12 de 2007 - Fecha aceptado: enero 30 de 2008

* Coordinador Sección de cirugía hepatobiliar y Jefe de trasplantes, servicio de Cirugía General, Hospital de San José. Bogotá D.C. Colombia.

** Residente IV cirugía general, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá D.C. Colombia.

ERCP-related duodenal perforation treated by the General Surgery Department at San José Hospital, between February, 2001 and February, 2007. Data was collected on: demographics, indications for ERCP, symptoms and time to diagnosis, diagnostic methods, surgical findings and death rates. *Results:* 1,200 ERCPs were conducted between February, 2001 and February, 2007 at San José Hospital. Duodenal perforation was diagnosed in 13 patients; abdominal pain was the main symptom present in all patients, however only 3 patients presented signs of peritoneal irritation. Diagnosis was delayed in most of them (achieved after more than 24 hours), 3 patients were in shock prior to surgery and died regardless of the type of lesion found. Patients were classified retrospectively according to the classification proposed by Stapfer et al. The preferred surgical procedure was pyloric exclusion and death rate was 38.46%. *Conclusions:* duodenal perforation secondary to ERCP is uncommon but carries a high death rate which increases according to seriousness of the lesion and delayed initiation of treatment.

***Key words:* endoscopic retrograde cholangiopancreatography, adverse effects, duodenal lesion, intestinal perforation, tomography.**

Introducción

En la actualidad la CPRE es el procedimiento de elección para el diagnóstico y manejo de un gran número de patologías tanto benignas como malignas de la vía biliar y el confluente biliopancreático.¹ A pesar de su amplia aceptación y aplicación en la práctica clínica, está asociada con algunas complicaciones que siendo infrecuentes pueden llegar a ser muy serias y estar relacionadas con un riesgo elevado de mortalidad. Dentro de estas se encuentra la perforación duodenal, cuya incidencia reportada en la literatura varía entre 0,7% y 1,3%, y se relaciona con una tasa alta de mortalidad (hasta 20%), que aumenta con la severidad de la lesión y el manejo tardío de la misma.^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8}

Aunque el tratamiento tradicional de las perforaciones duodenales secundarias a la CPRE ha sido quirúrgico, múltiples autores han defendido el manejo conservador para algunos pacientes con características definidas, teniendo en cuenta el mecanismo y localización de la lesión luego del procedimiento endoscópico.^{3,4} El propósito del presente estudio es describir la experiencia en el manejo de las perforaciones duodenales secundarias a CPRE en el servicio de cirugía general del Hospital de San José de Bogotá y proponer un algoritmo de manejo propio basado en los hallazgos y en los reportes de la literatura.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio observacional, descriptivo tipo serie de casos, de carácter retrospectivo. Se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años con perforación duodenal secundaria a CPRE manejados en el servicio de cirugía general del Hospital de San José de Bogotá en el período comprendido entre febrero de 2001 y febrero de 2007. Los pacientes se identificaron a través de la base de datos del servicio de cirugía general, donde se registraron el diagnóstico y el procedimiento practicado. Para la recolección de datos se revisaron las historias clínicas de los pacientes con perforación duodenal post CPRE de forma retrospectiva. Toda la información requerida para el presente estudio se registró en un formato diseñado por los investigadores.

Se recolectaron datos demográficos de los pacientes tales como edad, género, comorbilidades clínicas, indicación del procedimiento endoscópico y sus hallazgos, al igual que la percepción por el operador de la dificultad técnica del procedimiento y el momento en que se reconoció la complicación. Se cuantificó el tiempo de inicio de síntomas definido como las horas transcurridas desde el procedimiento hasta el comienzo de los mismos y el tiempo de cirugía, determinado por la medición en horas desde el momento del ingreso de los pacientes hasta la hora inicial del procedimiento quirúrgico. El cua-

Tabla I. Características		
	No. Pacientes n = 13	%
Edad (años) Promedio Rango	51,6 (21 – 74)	
Sexo Femenino Masculino	11 2	85 15
Indicación CPRE Colédocolitiasis Colédocolitiasis residual Colangitis	10 2 1	77 15 8
Hallazgos CPRE Colédocolitiasis Divertículos periampulares Disfunción del esfínter de Oddi Colangitis	9 2 1 3	70 15 8 23
Clínica Dolor abdominal Abdomen agudo Taquicardia (> 90 lpm) Fiebre (>38.5oC) Shock séptico (TAS < 90 mm Hg, requerimiento inotrópicos)	13 3 9 2 4	100 23 62 15 31
Tiempo de inicio de síntomas (horas) Promedio Rango	14,3 (2 – 50)	
Métodos diagnósticos Radiografía abdomen simple TAC abdomen simple y contraste Hallazgos Neumorroperitoneo Neumoperitoneo Neumotórax Extravasación medio de contraste	13 3 8 1 1 1	100 23 62 8 8 8
Laboratorios Leucocitosis PCR Hiperamilasemia (> 500)	7 4 5	54 31 38
Requerimiento UCI POP	5	38
Estancia hospitalaria Total (días) Promedio Rango UCI (días) Promedio Rango	8 (1 – 21) 5 (1 – 13)	
Mortalidad	5	38

dro clínico se definió como el grupo de síntomas y signos presentados por los pacientes con perforación duodenal post CPRE (dolor abdominal, taquicardia, fiebre, choque, abdomen agudo). Se anotaron los resultados significativos encontrados en los laboratorios (leucocitosis, hiperamilasemia, aumento de PCR), en las ayudas radiológicas (neumoperitoneo, neumorretroperitoneo y colecciones intraabdominales), los hallazgos intraoperatorios y el tipo de procedimiento quirúrgico realizado. Con base en lo anterior, los pacientes se clasificaron en forma retrospectiva según la norma propuesta por Stapfer et al.⁴ Por último se midió la estancia hospitalaria y de UCI, al igual que la mortalidad.

Los datos recogidos fueron transcritos a una base de datos *Microsoft Excel*. Para el análisis las variables cualitativas fueron expresadas en términos de frecuencias absolutas y relativas, y las variables cuantitativas se expresaron en promedios y rangos. Los hallazgos del presente estudio fueron comparados con lo reportado en los estudios internacionales.

Resultados

Entre febrero de 2001 y de 2007 se realizaron 1.200 CPRE en la institución. Trece pacientes presentaron perforación duodenal para una incidencia del 0,91%; la **Tabla 1** ilustra las características de los enfermos, indicaciones y hallazgos de la CPRE, cuadro clínico de la perforación, procedimientos diagnósticos realizados, estancia y mortalidad.

Las indicaciones de CPRE fueron en su mayoría por patología benigna de la vía biliar, once procedimientos se consideraron por los gastroenterólogos como fáciles; solo en dos pacientes se realizó precorte durante la endoscopia y una de las perforaciones fue identificada durante el procedimiento, por evidencia de extravasación del medio de contraste.

Desde el punto de vista clínico todos acusaron dolor abdominal como síntoma principal después del procedimiento endoscópico. Dentro de los hallazgos al examen físico 61% presentó taquicardia como

signo de respuesta inflamatoria sistémica. Cuatro desarrollaron choque séptico en el momento del diagnóstico y uno de ellos presentó paro cardiorrespiratorio durante la intervención quirúrgica. El tiempo entre la endoscopia y el inicio de los síntomas fue en promedio de 14,3 horas (2 – 50 horas).

A todos los pacientes con sospecha de perforación duodenal se les realizó radiografía de abdomen simple, que incluyó proyecciones vertical, horizontal y tórax vertical, además de una adicional lateral con rayo horizontal en busca de neumorretroperitoneo. Dentro de la aproximación diagnóstica ante la sospecha de perforación duodenal post CPRE durante el período descrito, no se incluyó en forma rutinaria la tomografía axial computarizada de abdomen con contraste y fue realizado sólo en tres pacientes en los que la placa simple no fue conclusiva para perforación duodenal, encontrando en uno de ellos extravasación del medio de contraste y en los otros dos neumorretroperitoneo.

Todos los pacientes fueron llevados a cirugía, siete después de 24 horas de la perforación y seis antes de ese tiempo, con un promedio de 32 horas (rango 6,5–60 horas). En todas las intervenciones fue imposible encontrar el sitio exacto de perforación, a pesar de utilizar diferentes métodos para confirmarlo (insuflación de aire por sonda nasogástrica o inyección de solución de azul de metileno). Hallazgos como la inflamación severa de los tejidos circundantes y retroperitonitis se vieron en siete casos y en uno se encontró un hematoma retroperitoneal.

En once (84,61%) pacientes se realizó exclusión pilórica como manejo de la perforación y en dos no se realizó procedimiento alguno por las condiciones críticas. Solo otros dos requirieron derivación de la vía biliar con tubo en T y dos de ellos además colecistectomía. Un tercio de los enfermos pasó a UCI en el POP inmediato (38,46%), debido a su estado crítico y a la necesidad de requerimiento inotrópico o ventilatorio. Su estancia en UCI fue en promedio de cinco días (rango 1-13 días). La estancia intrahospitalaria fue en promedio de ocho días (rango 1–21),

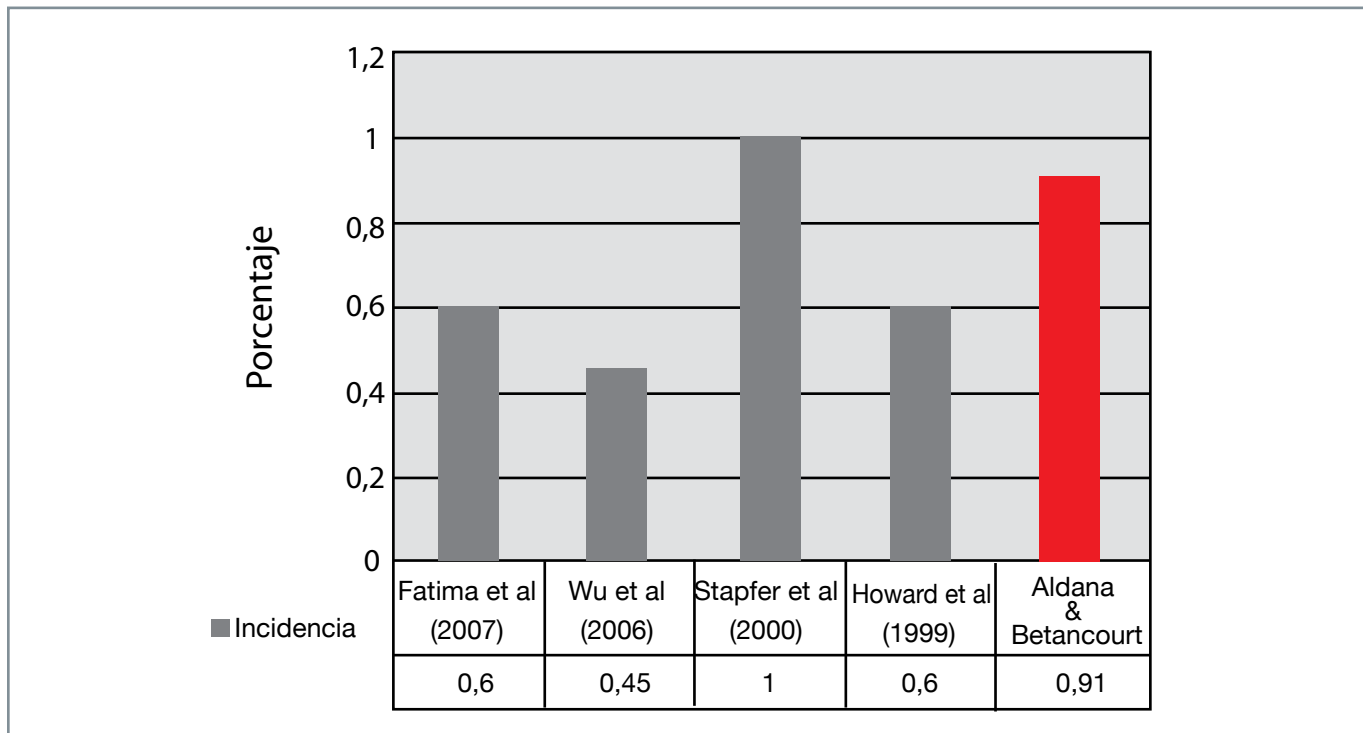


Figura 1. Incidencia comparativa de perforación duodenal.

tres pacientes requirieron procedimientos posteriores y solo uno presentó complicaciones adicionales (hemorragia de vías digestivas altas). Cinco enfermos de la presente serie fallecieron (38,46%). La mitad de ellos con lesiones tipo II y III de Stapfer y el 53% con lesiones manejadas luego de 24 horas del procedimiento.

Discusión

La perforación duodenal secundaria a la instrumentación de la vía biliar por medios endoscópicos (CPRE), constituye una complicación poco frecuente, asociada a resultados poco alentadores. En la presente serie de casos la incidencia de perforación duodenal relacionada con la CPRE fue de 0,91%, lo cual no se aleja de lo reportado en la literatura^{1,2,3,4,5,9} (**Figura 1**).

Esta complicación puede ocurrir durante el corte del esfínter de Oddi o la ampolla de Vater, la canulación y manipulación de la vía biliar o pancreática con la guía metálica o la canastilla de Dormia y también al ingresar el endoscopio en la luz duodenal.¹ Teniendo

en cuenta lo anterior, diferentes autores han propuesto clasificaciones de las perforaciones duodenales, lo que ha permitido plantear una nueva guía de manejo que incluye el tratamiento endoscópico con la colocación de *stent* en la vía biliar, sondas nasobiliares o nasoduodenales para drenaje, observación clínica y tratamiento antibiótico de amplio espectro.^{2,3} Este manejo reservaría entonces la cirugía para aquellos que no responden al tratamiento médico inicial y en quienes se sospecha una lesión grave del complejo pancreaticoduodenal^{3,4,5,6} (**Tabla 2**).

Aunque sus resultados son prometedores, la falta de unificación y universalización de estos criterios, no ha permitido su aplicación sistemática. Por tanto el manejo quirúrgico sigue siendo la primera opción para el tratamiento de estos pacientes en la mayoría de las instituciones. En el Hospital de San José fueron manejados quirúrgicamente, siendo la exclusión pilórica el procedimiento de elección. La mayoría de los pacientes fueron mujeres (85%), lo cual se relaciona con la mayor incidencia de patologías de la vía biliar (benignas o malignas) en este género. Varios autores han propuesto múltiples factores de

Tabla 2. Clasificaciones propuestas de las perforaciones duodenales y su manejo

Stapfer et al.		
TIPO	DEFINICIÓN	TRATAMIENTO
I	Perforación de la pared lateral o medial del duodeno	Cirugía de inmediato
II	Lesiones perivaterianas	Manejo médico o endoscópico (cirugía si falla o deterioro del paciente)
III	Lesiones del colédoco distal, relacionadas con la guía metálica o la canastilla de Dormia	
IV	Aire retroperitoneal*	Manejo médico
Howard et al.		
GRUPO	DEFINICION	TRATAMIENTO
III	Perforación duodenal alejada de la papila	Cirugía
II	Perforaciones periampulares	Manejo endoscópico o médico (cirugía si falla o Dx tardío)
I	Perforaciones relacionadas con la guía metálica	Manejo endoscópico o médico

Tomado de Stapfer M, Selby RR, Stain SC, et al. Management of duodenal perforation after endoscopic retrograde cholangiopancreatography and sphincterotomy. *Ann Surg* 2000; 232: 191 – 8 y Howard TJ, Tan T, Lehman GA, et al. Classification and management of perforations complicating endoscopic sphincterotomy. *Surgery* 1999; 126: 658 – 63.

*No se considera una perforación verdadera.

riesgo para la perforación duodenal,^{7,9} entre ellos condiciones clínicas y hallazgos endoscópicos que deben tenerse en cuenta para estratificar los pacientes que presentan dolor abdominal luego del procedimiento. Entre estos factores se encuentran la edad (> 64 años), dilatación e infección de la vía biliar (colangitis), el tiempo del procedimiento (relacionado en forma indirecta con la dificultad del mismo), la presencia o sospecha de disfunción del esfínter de Oddi (sugestivo de lesiones periampulares), la presencia de inflamación o sospecha de neoplasias a nivel de la ampolla y la pared duodenal (asociadas

con las lesiones duodenales) y la necesidad de precorte (compatible con lesiones del colédoco distal). En la presente serie se encontró sólo un caso de sospecha de disfunción del esfínter de Oddi durante el procedimiento, dos con posible colangiocarcinoma e inflamación periampular por instrumentación previa de la vía biliar, dos pacientes a quienes se les realizó precorte durante el procedimiento, cuatro por encima del rango de edad de riesgo determinado por otros autores y solo uno de ellos falleció. El diagnóstico de colangitis fue realizado en dos de los pacientes y no se relacionó con la mortalidad.^{7,9}

La clínica de la perforación duodenal secundaria a la CPRE es poco específica, dado que los síntomas pueden confundirse con pancreatitis aguda, que es otra complicación del procedimiento, siendo el dolor abdominal el síntoma principal, que se encontró en 100%, comparable con lo descrito en otras series (73% Howard, 71% Stapfer, 82% Wu y 44% Fátima).^{2,3,4,5} El inicio del dolor es insidioso y leve, y puede terminar en abdomen agudo o signos de irritación peritoneal, lo cual es un signo pronóstico que se presenta en fases avanzadas y por tanto se relaciona con un diagnóstico tardío y mayor mortalidad. El cuadro de abdomen agudo se encontró en tres pacientes (23,07%), en dos se instauró de una forma temprana. En las series de casos de los doctores *Howard* y *Stapfer*^{3,4} se reportaron valores similares (13% Howard y 29% Stapfer) siendo estos más frecuentes en aquellos con mayor severidad de sus lesiones.

Se halló taquicardia en nueve enfermos y fiebre en dos de ellos, signos que se encontraron en la mayoría con inicio temprano de los síntomas. *Howard et al*³ reportaron 27% y 9% con fiebre y taquicardia respectivamente en el grupo II y de 25% para los dos signos en el grupo III, los cuales son significativos frente a un 7% calculado para el grupo I, asociando la presencia de estos síntomas con la severidad de la lesión y por lo tanto a mayor mortalidad. En la serie de *Stapfer et al*⁴ la fiebre fue un signo hallado en ocho de sus pacientes, siendo superior a 38,3° C en cuatro de ellos, hallazgo independiente de la severidad de la lesión y del resultado del manejo instau-

rado. En otras series la incidencia de estos síntomas fue similar, entre un 17% y 38%,^{2,5} sin embargo no se relacionaron con el pronóstico o la severidad de las lesiones. El choque definido como la tensión arterial sistólica menor de 90 mm Hg refractaria a la reanimación con cristaloides y la necesidad de soporte inotrópico, se presentó en cuatro de manera tardía en el curso de la enfermedad y todos murieron. Al igual que en otras series publicadas, la presencia del choque se relaciona con un peor pronóstico, dado que representa un estado séptico avanzado.^{3,4}

Debido a la poca especificidad de los síntomas se hace necesaria la búsqueda de un método diagnóstico que sea de fácil acceso y que proporcione los datos necesarios para detectarlo en forma temprana. En la presente serie la radiografía de abdomen fue utilizada en busca de hallazgos sugestivos de perforación, la cual fue positiva en once (85%); ocho de ellos desarrollaron neumorretroperitoneo, uno neumoperitoneo y otros dos neumotórax y neumomediastino, tres fueron llevados a TAC en la cual se observó la presencia de neumorretroperitoneo en dos y en el restante un hematoma duodenal y pancreatitis con necrosis del 40%.

La radiografía de abdomen simple utilizada de manera sistemática en los pacientes revisados, no ha sido adoptada de igual manera por otras series. En la revisión de *Stapfer et al* utilizaron las radiografías de vías digestivas altas y la TAC como medio diagnóstico, en busca de extravasación de medio de contraste, presencia de aire retroperitoneal, hematomas duodenales o colecciones retroperitoneales. En el estudio de *Howard et al* se usó la TAC contrastada como método diagnóstico y como seguimiento de los pacientes que se escogieron para manejo médico.^{3,4}

El hallazgo más frecuente en las imágenes para confirmar el diagnóstico de perforación duodenal es neumorretroperitoneo, pero en la bibliografía no se considera signo específico de perforación y para algunos no constituye indicación de cirugía. Estas consideraciones están basadas en resultados de estudios que han encontrado hasta en un 33% neumorretroperitoneo como hallazgo incidental en

Tabla 3. Indicaciones de cirugía en perforación duodenal post CPRE

Stapfer et al	
1.	Gran extravasación de medio de contraste en el momento de la CPRE, definida como aclaramiento incompleto del contraste luego de un minuto, visto en una radiografía de abdomen de control. Si es pequeña, se deben hacer controles dos y ocho horas después con vías digestivas altas. Si en estas hay extravasación, los autores recomiendan cirugía.
2.	Cualquier colección peritoneal o retroperitoneal que sugiera perforación y no pancreatitis en TAC de control.
3.	Perforación documentada con colelitiasis, coledocolitiasis o cuerpos extraños retenidos en la vía biliar.
4.	Enfisema subcutáneo masivo luego de CPRE, con evidencia endoscópica de divertículos duodenales grandes.
5.	Falla en el tratamiento no quirúrgico.
Howard et al *	
1.	Pacientes del grupo II que no respondan al manejo médico inicial o que presenten deterioro en su estado clínico.
2.	Todos los pacientes del grupo III.

Tomado de Stapfer M, Selby RR, Stain SC, et al. Management of duodenal perforation after endoscopic retrograde cholangiopancreatography and sphincterotomy. *Ann Surg* 2000; 232: 191 – 8 y Howard TJ, Tan T, Lehman GA, et al. Classification and management of perforations complicating endoscopic sphincterotomy. *Surgery* 1999; 126: 658 – 63.

*Todos los pacientes del grupo I independiente de los hallazgos tomográficos fueron manejados médicamente.

pacientes asintomáticos luego de CPRE, secundario a la insuflación de aire en el duodeno para mantener la visibilidad durante el procedimiento, sin la evidencia posterior de lesiones duodenales. Otra teoría disponible es la presencia de microperforaciones de la vía biliar intramural luego del precorte. Por ello se ha preferido utilizar la TAC para confirmar el diagnóstico de perforación duodenal.^{10,11,12,13}

Otros hallazgos como la presencia de colecciones retroperitoneales no asociadas con pancreatitis o la extravasación masiva de medio de contraste, fueron tenidos en cuenta en la indicación de cirugía, condicionados al tipo de lesión sospechada y el tiempo de aparición de las mismas^{4,14,15,16} (Tabla 3). Como

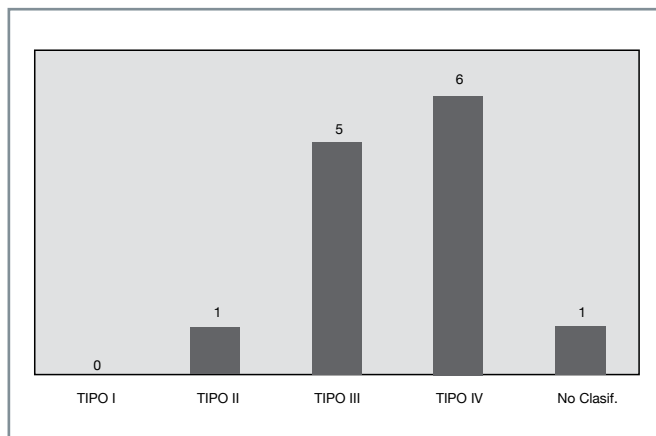


Figura 2. Clasificación de los pacientes según Stapfer et al.

se mencionó antes, todos los pacientes del presente estudio fueron llevados a cirugía y solo a tres se les realizó TAC abdominal contrastado, en quienes los hallazgos de la radiografía de abdomen inicial no fueron conclusivos.

Además de su utilidad para determinar la presencia o no de perforación, la TAC provee información que descarta la presencia de otro tipo de complicaciones como pancreatitis, que como se mencionó antes presenta síntomas similares a la perforación duodenal.^{1, 11, 12}

Otras ayudas diagnósticas propuestas son los exámenes de laboratorio, entre ellos la amilasa sérica que en las series reportadas fue considerada elevada cuando sobrepasaba cuatro veces el valor normal.^{1,2,3,4,5} En nuestra serie se determinó en nueve, siendo superior de 500 y 1000 en cinco y tres respectivamente, de los cuales dos fallecieron. Hubo leucocitosis en siete enmarcada en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, asociada con taquicardia y fiebre. En las series publicadas por los doctores *Howard y Stapfer*, la presencia de leucocitosis e hiperamilasemia fue similar en todos los grupos, sin diferencia significativa de su valor como predictor de severidad o pronóstico.^{3, 4}

Un factor predictor importante mencionado antes es el tiempo de diagnóstico de la perforación duodenal, con peores resultados cuando sobrepasa 24 horas y alto riesgo de mortalidad.^{2,3,4,5,7,9} Siete de nuestro casos se diagnosticaron tarde, tres cursaron con sepsis en el momento del diagnóstico y fallecieron. Todos

los pacientes de la presente serie fueron llevados a cirugía. Sin embargo existen múltiples estudios retrospectivos que proponen el manejo conservador en algunos pacientes con características definidas, reservando el tratamiento quirúrgico cuando hay compromiso sistémico marcado, lesiones graves y no susceptibles de manejo endoscópico y para aquellos con diferentes hallazgos tomográficos o la presencia de cuerpos extraños en la vía biliar.^{2,3, 4,5,14,15,16} Ninguno se clasificó de acuerdo con la localización de la lesión en el momento de ser llevados a cirugía, pero se hizo en forma retrospectiva en los grupos propuestos por *Stapfer et al.* teniendo en cuenta los hallazgos anotados en la descripción quirúrgica. (**Figura 2**).

La mayoría de los pacientes clasificados como tipo IV no requirieron soporte en UCI en el postoperatorio, sobrevivieron y recibieron tratamiento quirúrgico, en contraste con lo reportado por *Stapfer et al*, quienes a los de este grupo no los consideraron una real perforación duodenal y los manejaron médicamente. Los clasificados como tipo II y III, no tuvieron una evolución satisfactoria, y el 50% murió. Sin embargo, es preciso anotar que en el momento del diagnóstico tardío presentaban algún signo de respuesta inflamatoria sistémica o de irritación peritoneal, por lo que la mortalidad no solo puede estar relacionada con el tipo de lesión, sino por factores pronósticos como los mencionados y que han sido demostrados por otros autores.^{2,3,4,5,6,7,9}

En la presente serie la mortalidad fue de 38%, un poco mayor que la reportada por otros autores (**Figura 3**). Sin embargo, si tenemos en cuenta que las series publicadas en las últimas décadas pretenden comparar el manejo conservador y el quirúrgico, al discriminar la mortalidad en cada uno de estos, hay incremento de las cifras en aquellos manejados quirúrgicamente, comparable con la obtenida en la serie de casos presentada, dado que son pacientes con mayor compromiso sistémico y manejados en forma tardía.^{1,2,3,4,5} De los pacientes fallecidos (cinco), tres cursaron con choque momentos antes de ser llevados a cirugía y uno presentó paro cardiorrespiratorio en el transoperatorio. En la cirugía se encontró en la mayoría de ellos marcada inflamación retroperitoneal.

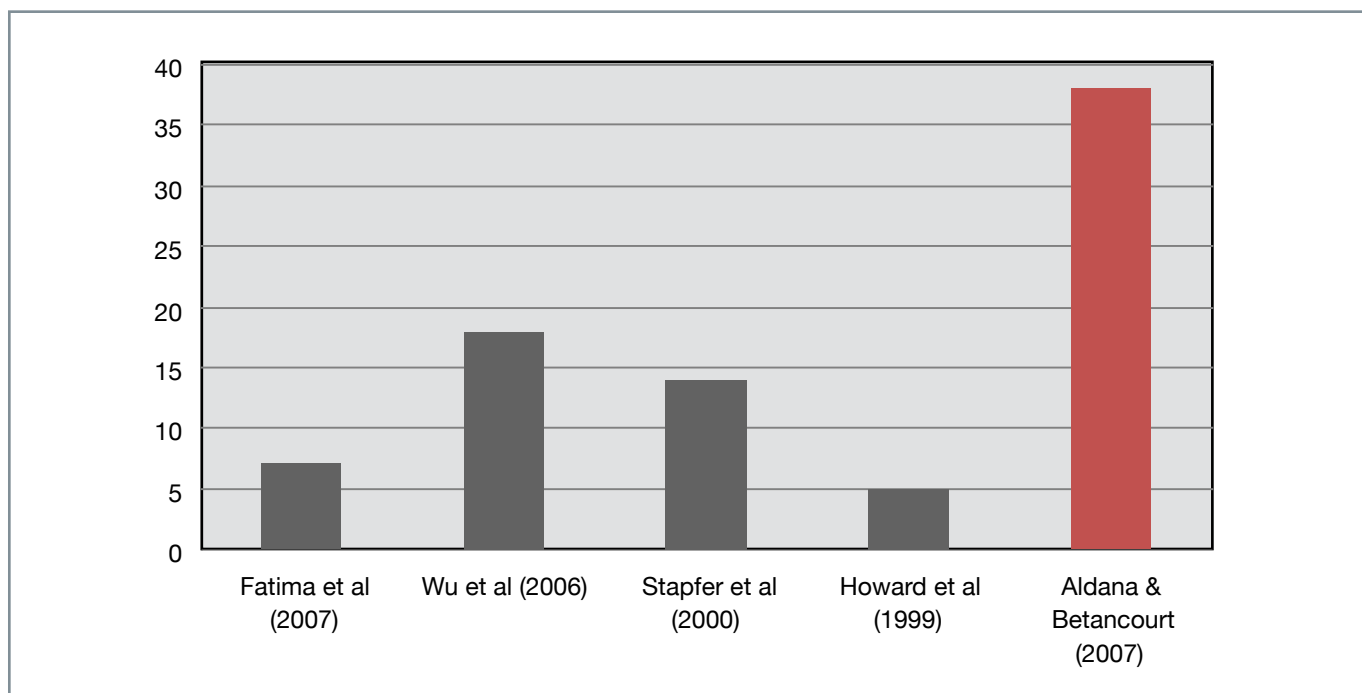


Figura 3. Mortalidad comparativa.

Teniendo en cuenta lo anterior se propone a continuación un algoritmo de manejo de los pacientes con sospecha de perforación duodenal (**Figura 4**).

Todos los pacientes con evidencia de perforación duodenal en la sala de fluoroscopia, dado por la presencia de fuga masiva del medio de contraste, visualización de estructuras retroperitoneales o que se encuentren en estado de choque o abdomen agudo, deben ser llevados a cirugía de forma inmediata, previa reanimación y uso de antibióticos de tipo ampicilina-sulbactam, ya que no es susceptible de manejo endoscópico. Aquellos pacientes que presenten dolor abdominal luego del procedimiento se estratifican según los múltiples factores de riesgo relacionados con la probabilidad de presentar alguna complicación luego del procedimiento, y debe descartarse la presencia de abdomen agudo o choque pues son indicación de cirugía inmediata, independiente del tipo de complicación asociada. Aquellos que no presenten las anteriores características, serán enfocados hacia su estadificación y se iniciará manejo médico. A todos se les practicará TAC abdominal contrastado con énfasis en el área pancreaticoduodenal, se solicitarán laboratorios tales como amilasemia, PCR, hemograma, pruebas de función renal y tiempo de coagulación. Conviene

reanimarlos con cristaloides y no retardar el inicio de antibióticos. Después se realizará la estadificación según lo propuesto por *Stapfer et al.* Los pacientes clasificados como tipo I serán llevados a cirugía, así como aquellos con presencia de cuerpos extraños en la vía biliar, recomendando la exclusión pilórica, drenaje de la vía biliar y según los hallazgos intraoperatorios, el reparo primario de la lesión duodenal. Los enfermos clasificados como tipo II y III en los cuales se encuentra la mayor mortalidad, serán llevados a UCI para control estricto de los signos vitales y examen abdominal periódico, así como monitoreo con mediciones tipo APACHE II o SOFA cada 8, 24 y 48 horas en búsqueda de compromiso y deterioro sistémico o la presencia de disfunción multiorgánica. La alteración de alguna de estas variables indicaría cirugía inmediata. El manejo médico o expectante propuesto en este grupo de pacientes incluye según el concepto de gastroenterología, la colocación de *stent* en la vía biliar y sondas de drenaje nasobiliar o nasoduodenal. Cuando no existe evidencia de deterioro clínico o paraclínico se continuará con estricta vigilancia clínica, manejo antibiótico, soporte nutricional enteral temprano y se propone el control tomográfico en 24 horas luego de su ingreso a la unidad. Los pacientes del grupo IV serán llevados a UCI y se propone al igual que

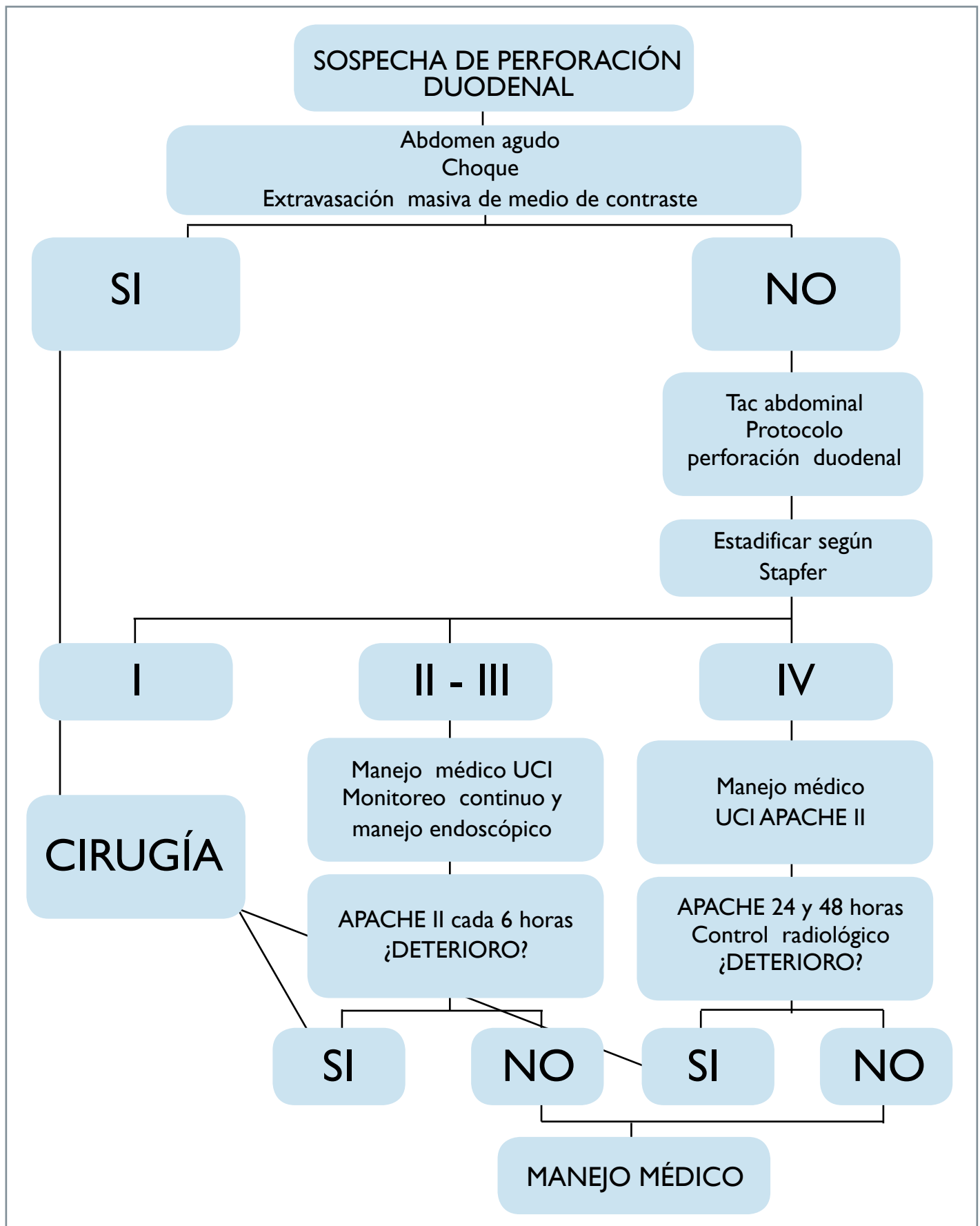


Figura 4. Algoritmo de manejo de los pacientes con sospecha de perforación duodenal post CPRE.

en el grupo anterior, el control clínico apoyado con mediciones multiparámetro tipo APACHE II cada 24 horas y control radiológico periódico. Ante cualquier signo de deterioro clínico o del multiparámetro se evaluará la posibilidad de cirugía o por el contrario, continuar con el esquema de manejo médico descrito. La periodicidad del seguimiento y control clínico y paraclínico en los diferentes grupos estará determinada por el riesgo de mortalidad asociado con cada uno de ellos, siendo más estricto en los clasificados como lesiones II y III.

Con la aplicación de este protocolo en el servicio de cirugía general del Hospital de San José, se pretende iniciar un cambio en el manejo de las perforaciones duodenales, acorde con lo reportado en la literatura actual y por lo tanto definir si estas son realmente una urgencia quirúrgica. De la misma forma, establecer los factores del pronóstico relacionados con la supervivencia de estos enfermos y determinar cuales son las mejores herramientas para el diagnóstico precoz. En resumen, la perforación duodenal secundaria a CPRE es una entidad que aunque rara, se asocia con una elevada mortalidad, por lo que su diagnóstico debe ser temprano para obtener un mejor resultado. Sin embargo, dado sus síntomas poco específicos es importante buscar un método que lleve a su diagnóstico precoz. Existen factores que pueden afectar el pronóstico como son la localización de la lesión, el tiempo de presentación, diagnóstico y manejo de estos pacientes.

Referencias

- Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, Haber GB, Herman ME, Dorsher PJ, Moore JP, Fennerty MB, Ryan ME, Shaw MJ, Lande JD, Pheley AM. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *N Engl J Med*. 1996 Sep 26;335(13):909-18.
- Wu HM, Dixon E, May GR, Sutherland FR. Management of perforation after endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP): a population-based review. *HPB (Oxford)*. 2006;8(5):393-9.
- Howard TJ, Tan T, Lehman GA, Sherman S, Madura JA, Fogel E, Swack ML, Kopecky KK. Classification and management of perforations complicating endoscopic sphincterotomy. *Surgery*. 1999 Oct;126(4):658-63.
- Stapfer M, Selby RR, Stain SC, Katkhouda N, Parekh D, Jabbour N, Garry D. Management of duodenal perforation after endoscopic retrograde cholangiopancreatography and sphincterotomy. *Ann Surg*. 2000 Aug;232(2):191-8.
- Fatima J, Baron TH, Topazian MD, Houghton SG, Iqbal CW, Ott BJ, Farley DR, Farnell MB, Sarr MG. Pancreaticobiliary and duodenal perforations after perampullary endoscopic procedures: diagnosis and management. *Arch Surg*. 2007 May;142(5):448-54.
- Preetha M, Chung YF, Chan WH, Ong HS, Chow PK, Wong WK, Ooi LL, Soo KC. Surgical management of endoscopic retrograde cholangiopancreatography-related perforations. *ANZ J Surg*. 2003 Dec;73(12):1011-4.
- Enns R, Eloubeidi MA, Mergener K, Jowell PS, Branch MS, Pappas TM, Baillie J. ERCP-related perforations: risk factors and management. *Endoscopy*. 2002 Apr;34(4):293-8.
- Cotton PB, Lehman G, Vennes J, Geenen JE, Russell RC, Meyers WC, Liguory C, Nickl N. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. *Gastrointest Endosc*. 1991 May-Jun;37(3):383-93.
- Freeman ML. Understanding risk factors and avoiding complications with endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Curr Gastroenterol Rep*. 2003 Apr;5(2):145-53.
- Genzlinger JL, McPhee MS, Fisher JK, Jacob KM, Helzberg JH. Significance of retroperitoneal air after endoscopic retrograde cholangiopancreatography with sphincterotomy. *Am J Gastroenterol*. 1999 May;94(5):1267-70.
- Zissin R, Shapiro-Feinberg M, Oscadchy A, Pomeranz I, Leichtmann G, Novis B. Retroperitoneal perforation during endoscopic sphincterotomy: imaging findings. *Abdom Imaging*. 2000 May-Jun;25(3):279-82.
- Pannu HK, Fishman EK. Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography: spectrum of abnormalities demonstrated with CT. *Radiographics*. 2001 Nov-Dec;21(6):1441-53.
- de Vries JH, Duijm LE, Dekker W, Guit GL, Ferwerda J, Scholten ET. CT before and after ERCP: detection of pancreatic pseudotumor, asymptomatic retroperitoneal perforation, and duodenal diverticulum. *Gastrointest Endosc*. 1997 Mar;45(3):231-5.
- Choong CF, Chari S, Norton I, Cowlishaw JL. Conservative management of duodenal perforation following endoscopic sphincterotomy. *Dig Endosc*. 2005 Apr;17(2):168-71.
- Bell RC, Van Stiegmann G, Goff J, Reveille M, Norton L, Pearlman NW. Decision for surgical management of perforation following endoscopic sphincterotomy. *Am Surg*. 1991 Apr;57(4):237-40.
- Chung RS, Sivak MV, Ferguson DR. Surgical decisions in the management of duodenal perforation complicating endoscopic sphincterotomy. *Am J Surg*. 1993 Jun;165(6):700-3.

EPILEPSIA: PERSONALIDAD, DEPRESIÓN, ATENCIÓN Y MEMORIA¹

Diana Guerrero*, Yuli Infante*, Ximena Palacios-Espinosa**

Resumen

El objetivo principal de esta investigación fue identificar la presencia de alteraciones en la personalidad, el estado de ánimo (depresión), la atención y la memoria en 20 pacientes epilépticos, cuyas edades oscilaron entre 18 y 40 años. Esta evaluación se realizó utilizando la escala multidimensional abreviada del MMPI (minimult) para personalidad, el inventario de depresión de Beck (BDI) para depresión, el trail making test (TMT) para el nivel atencional y la escala de memoria de Wechsler (WMS-III) para memoria. Los resultados obtenidos muestran ausencia de alteraciones clínicamente significativas de las dimensiones evaluadas. Las implicaciones de esta investigación se presentan en la discusión.

Palabras clave: epilepsia, personalidad, psicosis, depresión, atención, memoria, trail making test, minimult, escala de memoria de Wechsler (III), inventario de depresión de Beck.

Abreviaturas: EPI, epilepsia; DEP, depresión; minimult, escala multidimensional abreviada del MMPI; BDI, inventario de depresión de Beck; TMT, trail making test; WMS-III, escala de memoria de Wechsler.

Abstract

The main purpose of this research was to identify the presence of personality, mood (depression), attention and memory disorders in 20 epileptic patients aged between 18 and 40 years. This evaluation was conducted with an abbreviated multidimensional scale of the Minnesota Multiphasic Personality Inventory [MMPI (Minimult)] to assess personality, Beck Depression Inventory (BDI) to assess depression, the Trail Making Test (TMT) to measure the level of attention and Wechsler Memory Scale (WMS-III) to assess memory. Results show no clinically significant alterations of the assessed issues. Implications of this research are stated in the discussion.

Key words: epilepsy, personality, psychosis, depression, attention, memory, Trail Making Test, Minimult, Wechsler Memory Scale (III), Beck Depression Inventory.

Introducción

Durante siglos la persona epiléptica ha sido estigmatizada, considerándola incluso discapacitada. Se teme por su vida y por las consecuencias que la enfermedad genere en sus diferentes áreas de ajuste y se le concibe como una persona enferma, débil y

desprotegida, víctima de impredecibles ataques que comprometen su salud, su supervivencia y su funcionalidad social. De hecho, “a menudo, los problemas psicológicos y sociales a los que se enfrentan las personas epilépticas son más incapacitantes que las crisis mismas”¹.

Fecha recibido: febrero 15 de 2008 Fecha aceptado: abril 21 de 2008

* Psicóloga Universidad El Bosque, Bogotá D.C. Colombia

** Psicóloga Universidad El Bosque. Profesora Asistente de carrera académica, Universidad del Rosario, Bogotá D.C. Colombia

¹Artículo basado en un trabajo de investigación realizado entre noviembre de 2003 y noviembre de 2005 en el servicio de neurología del Hospital de San José por investigadores de la Facultad de Psicología de la Universidad El Bosque, Bogotá, D.C., Colombia.

de la memoria, fueron BDI, *minimult*, TMT formas A y B y WMS-III, respectivamente.

BDI: compuesto de 21 ítems (calificables de 0 a 3 puntos) que permiten apreciar el grado global de depresión, así como los cambios emocionales generales a lo largo del tiempo, reevaluar a la persona con la periodicidad que se estime oportuna y obtener la valoración precisa de las cuestiones que caracterizan típicamente a la depresión.²⁰ Para la calificación e interpretación del BDI se tuvieron en cuenta las siguientes normas: 0-10, normal; 11-16, depresión leve; 17-20, depresión intermitente, es decir que tienen momentos de euforia y de pasividad total sin poder explicarla; 21-30, depresión moderada; 31-40, depresión grave; 40 o más, depresión aguda extrema o severa.

Minimult: permite medir rasgos psicopáticos y de la personalidad a través de ocho escalas clínicas: hipocondriasis, depresión, histeria, desviación psicopática, paranoia, psicastenia, esquizofrenia, hipomanía y cuatro escalas de validez: interrogación, alteración de respuestas, elementos severos de alteración clínica y tendencias a no reconocer o no entender la temática.²¹

TMT: prueba neuropsicológica dividida en dos partes que consiste en la realización de un trazado mediante un lápiz sobre una hoja que exhibe números (parte A) y luego otra que exhibe números y letras (parte B). La persona debe conectar en primer término los 25 números dispuestos en la hoja, haciéndolo del modo más veloz posible y sin levantar el lápiz de la hoja. El evaluador controla el tiempo que demora la persona en realizar el trazado y computa el rendimiento en segundos. Luego le entrega la parte B de la prueba, que consiste en la unión alternativa de un número y una letra, debiendo conservar tanto el orden los números (1-13) como el orden alfabético de las letras (A-L).

WMS-III: se utilizó la versión española para evaluar tanto la memoria inmediata como la de trabajo y la demorada. Cada uno de estos tipos de memoria se evalúa

en dos modalidades (la auditiva y la visual) y con dos tipos de tareas (recuerdo y reconocimiento). Consta de once pruebas, seis principales y cinco opcionales. Las principales se aplican dos veces con un intervalo de alrededor de 30 minutos.²² En esta investigación se aplicaron las siguientes siete subpruebas.

Subtest I (información personal y actual): pregunta al paciente sobre su edad, fecha de nacimiento y la identificación de acontecimientos públicos actuales y recientes, tanto nacionales como locales.

Subtest II (orientación): formula preguntas sobre tiempo y lugar, incluyendo la situación actual del paciente.

Subtest III (control mental): estudia los automatismos (respuestas automáticas, como el alfabeto) y la realización de una secuencia conceptual sencilla (por ejemplo contar de cuatro en cuatro desde uno a 67).

Subtest IV (memoria lógica): evalúa el recuerdo inmediato de ideas verbales a partir de dos párrafos que son leídos al paciente. El libre, después de una presentación auditiva. El primer párrafo leído contiene 24 unidades de memoria o "ideas" y el segundo 22. El paciente recibe un punto por cada "idea" que recuerda, siendo la puntuación total el número de ideas recordadas en cada párrafo. Los adultos jóvenes (20-29 años) suelen obtener una media de nueve puntos por párrafo; los adultos mayores retienen un poco menos (cerca de ocho ideas por párrafo).

Subtest V (dígitos): es similar al del WAIS-R pero difiere en que la versión del WAIS omite el ensayo de tres dígitos en la sección en orden directo y el ensayo de dos dígitos en la sección en orden inverso y no otorga crédito a los nueve dígitos en orden directo y ocho en inverso. La puntuación es igual que en el WAIS, donde el número máximo de dígitos recordados en la secuencia más alta en ambas secciones se suma para obtener una puntuación total en dígitos.

Subtest VI (reproducción visual): es una tarea de dibujo de memoria visual inmediata. Consta de cuatro

dibujos, cada uno de los cuales se muestra al paciente durante diez segundos, después, el paciente debe dibujar de memoria con la mayor exactitud que pueda. Es muy sensible para la lesión del hemisferio derecho.

Subtest VII (aprendizaje asociado): estudia la retención verbal. Consiste en diez pares de palabras, seis de las cuales forman asociaciones “fáciles”, es decir, con significado y cuatro pares de palabras “difíciles” que no son sencillos de asociar. La lista se lee tres veces, con una prueba de memoria después de cada lectura. La puntuación más alta es 21 puntos.²²

Procedimiento

La presente investigación se desarrolló en cuatro fases: 1) revisión teórica, 2) selección de instrumentos, 3) consecución de la muestra y 4) aplicación, dentro del marco de los principios de la investigación con seres humanos.

A todos los participantes se les proporcionaron las mismas instrucciones previamente protocolizadas, indicando la identidad de los investigadores, el nombre de la institución educativa que estaba respaldando la investigación, el carácter voluntario de la participación y la confidencialidad de la información. Quienes manifestaron el deseo de participar firmaron el consentimiento informado, se diligenció una ficha de datos sociodemográficos y el tipo de EPI se revisó en la historia clínica de cada paciente para obtener información confiable. Luego se prosiguió a la aplicación individualizada de cada una de las pruebas en el siguiente orden: 1) BDI, 2) Minimult, 3) TMT partes A y B (**Figura 1**) y 4) WMS-III.

Resultados

Las **Tablas 1 a 13** muestran los resultados obtenidos. Los puntajes de los participantes en WMS-III muestran que en todos los subtests los participantes se encontraron ubicados en un rango de normalidad. En la **Figura 2** se presenta en proporciones la cantidad de participantes que se encuentran dentro y fuera de la media establecida para la población colombiana,

indicando que el 59% están dentro de los rangos de normalidad, lo que indica que pueden desarrollar cualquier actividad o tarea que involucre memoria de trabajo.

La **Figura 3** muestra la proporción de participantes que está por encima de la media en cada uno de los subtest del WMS-III, indicando que existe mayor habilidad en la ejecución de algunos de ellos. Por ejemplo, en la reproducción visual el 24% mostró fortalezas a la hora de realizar tareas que requieren reproducir dibujos y transcribir información utilizan-

Tabla 1. Datos sociodemográficos de los participantes

Edad:	Media: 30,5 años
Sexo:	Femenino: 12 Masculino: 8
Estrato socioeconómico:	1: 11 personas 2: 9 personas

Nota. N=20 personas.

Tabla 2. Relación del número de personas según el tipo de epilepsia

Tipo de epilepsia	Número de personas
Crisis focales o parciales simples	6
Crisis focales o parciales complejas	5
Crisis generalizadas	6
Epilepsia del lóbulo temporal	2
Epilepsia del lóbulo frontal	1

Nota. N=20 personas.

Tabla 3. Resultados obtenidos en el BDI

Grado de depresión	Número de personas
Leve	6
Intermitente	5
Grave	2
Severa	2

Nota: Quince de los pacientes evaluados presentaron algún grado de DEP.

Tabla 11. Resultados obtenidos en la escala hipomanía del *minimult*

Número de personas	Puntuación	Interpretación
5	5-14	Apáticas, con disminución de impulsos vitales, indiferentes.
12	15-20	Actividad y energía características de personas mentalmente sanas.
3	21-24	Enérgicas, agradables, entusiastas, sociables, amables, optimistas, con autoconfianza, independientes.

Tabla 12. Resultados obtenidos en el TMT parte A

Número de personas	Tiempo de ejecución en segundos	Interpretación
14	29	Ejecución promedio
4	30-90	Ejecución deficiente
2	> 90	Fallo

Tabla 13. Resultados obtenidos en el TMT parte B

Número de personas	Tiempo de ejecución	Interpretación
14	< 75 segundos	Ejecución promedio
5	> 125 segundos	Ejecución deficiente
1	> 3 minutos	Fallo

do su memoria de trabajo o inmediata.

Discusión

La tendencia a evaluar la calidad de vida en diversas poblaciones de personas sanas y enfermas es evidente desde las últimas dos décadas del siglo XX hasta la actualidad. Ello está determinado, entre muchos otros factores, por la aparición y posicionamiento de modelos más salutogénicos y menos biomédicos, que favorecen la percepción de bienestar subjetivo en los seres humanos, lo que ha desencadenado una serie de esfuerzos significativos por establecer mecanismos de acción y control para aumentar dicha percepción.

Los datos encontrados en este estudio no son ge-

neralizables; solo se consolidan como un punto de partida para la reflexión sobre las características de las personas epilépticas a nivel de su personalidad, su estado de ánimo y sus capacidades cognoscitivas y sobre el tratamiento que deben recibir para favorecer su calidad de vida.

Sería interesante que en futuras investigaciones se considerara la variable tiempo de convivencia con la EPI, incluso a través de estudios comparativos en diferentes momentos, ya que según Hersen y Bellack y Maldonado, Fernández y Ruíz, la persona epiléptica posee mayores dificultades de adaptación social que un sujeto libre de la enfermedad.^{2,8}

De acuerdo con la literatura, la EPI del lóbulo temporal es a la que más se asocian trastornos de personalidad,

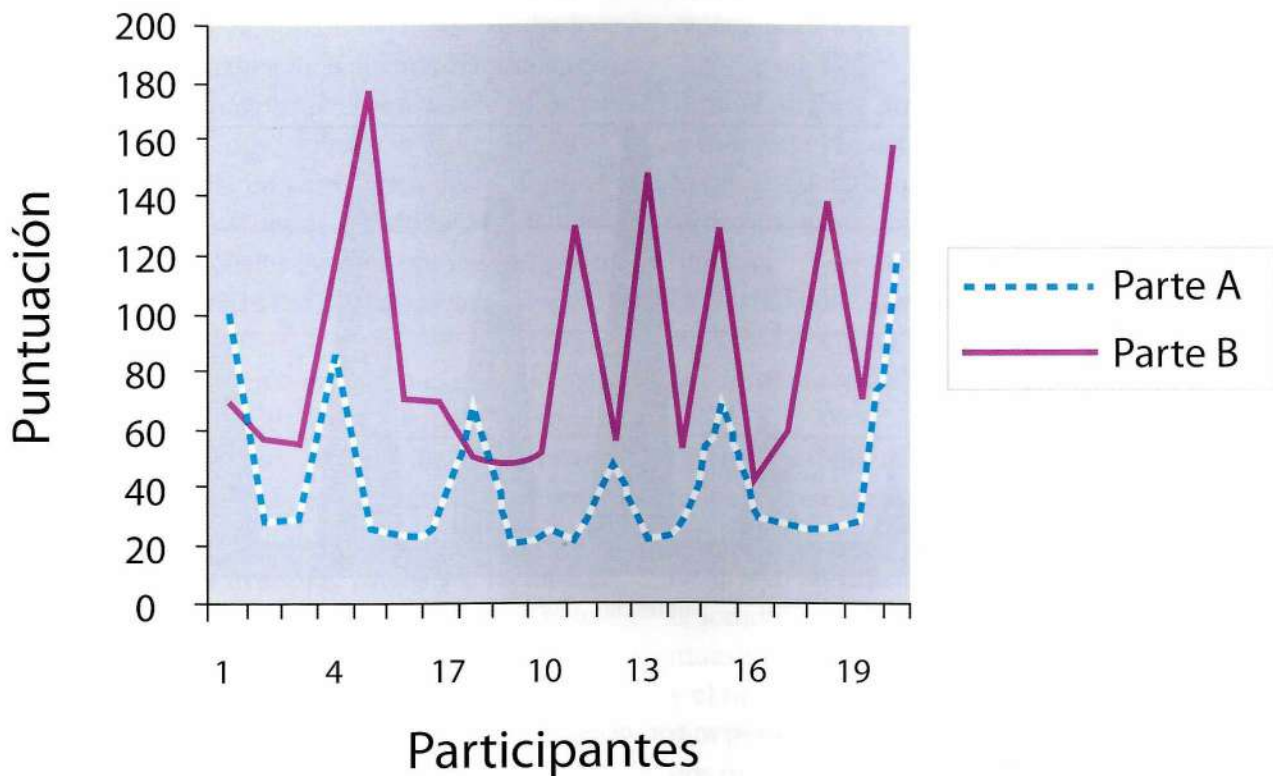


Figura 1. Puntuaciones obtenidas por los sujetos en el TMT partes A y B.

psicosis y otras alteraciones del comportamiento. Afirmación que no se confirmó en los dos participantes con este tipo de EPI. Por supuesto, es una población insuficiente y no se pretende de ninguna manera generalizar este hallazgo. Solo es un indicador que permite establecer la necesidad de realizar investigaciones con una muestra representativa de pacientes con este tipo de EPI para evaluar y apoyar o contradecir la presencia de alteraciones comportamentales y cognoscitivas que describe la literatura.

Con respecto a la comorbilidad de la EPI con la depresión, se encontró que tal y como lo plantearon Marquez y Bortz, una proporción significativa de los participantes presentaban algún grado de depresión (75% en el BDI y 55% en la escala de depresión del *minimult*). Se observó mayor prevalencia en los hombres.^{10,6}

De acuerdo con los datos encontrados en este estudio y en la literatura, se recomienda que en futuras investiga-

ciones se considere un control estricto de los fármacos consumidos por los pacientes epilépticos, de manera tal que se puedan establecer comparaciones entre unos y otros y así definir su posible influencia en el estado depresivo. De todas maneras los efectos psicológicos y sociales producidos por la enfermedad no pueden olvidarse. Se ha sugerido que el estigma asociado con la enfermedad y el prejuicio social contribuyen a los sentimientos depresivos de muchos enfermos y del mismo modo, la naturaleza impredecible de los ataques ha sido señalada como un factor importante.⁸

Con respecto a la personalidad, no hubo rasgos hipocondríacos entre los participantes, mientras que una proporción significativa (40%), presentó rasgos histéricos. En cuanto a la escala esquizofrenia, ninguno de los sujetos mostró tener los rasgos completamente definidos. No obstante, se observó una leve tendencia al hecho de que son personas con poco interés en la gente y en asuntos prácticos. Son

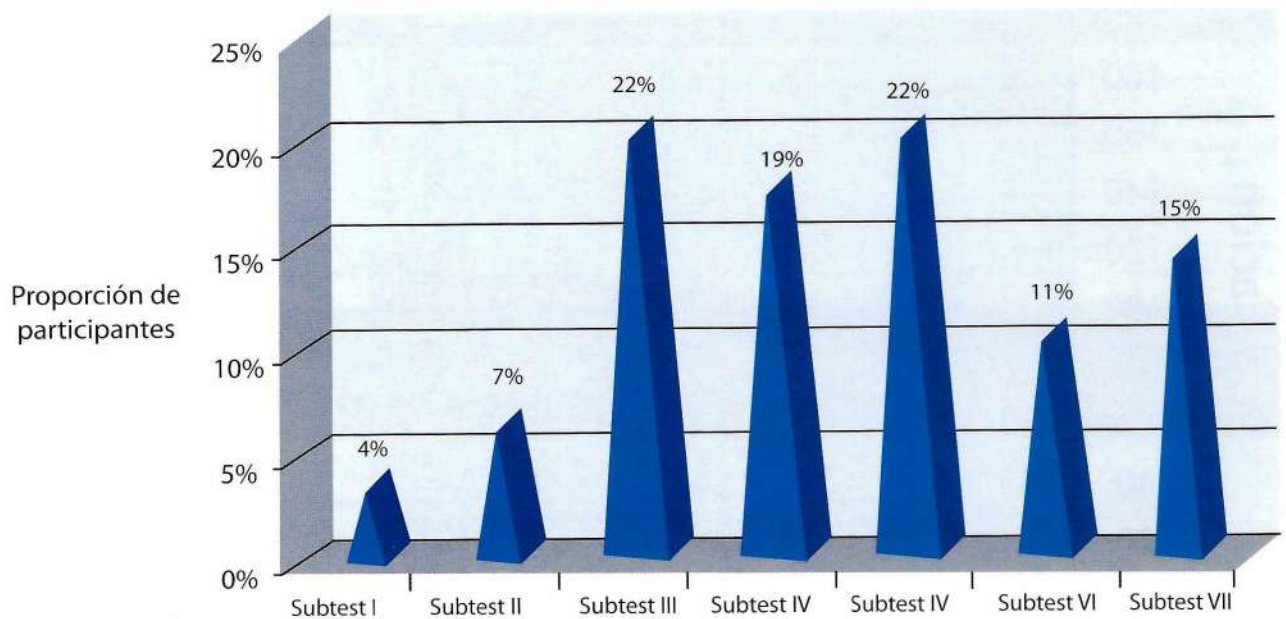


Figura 2. Proporción de participantes que se encuentran por debajo de la media en cada una de los subtest de la WMS-III.

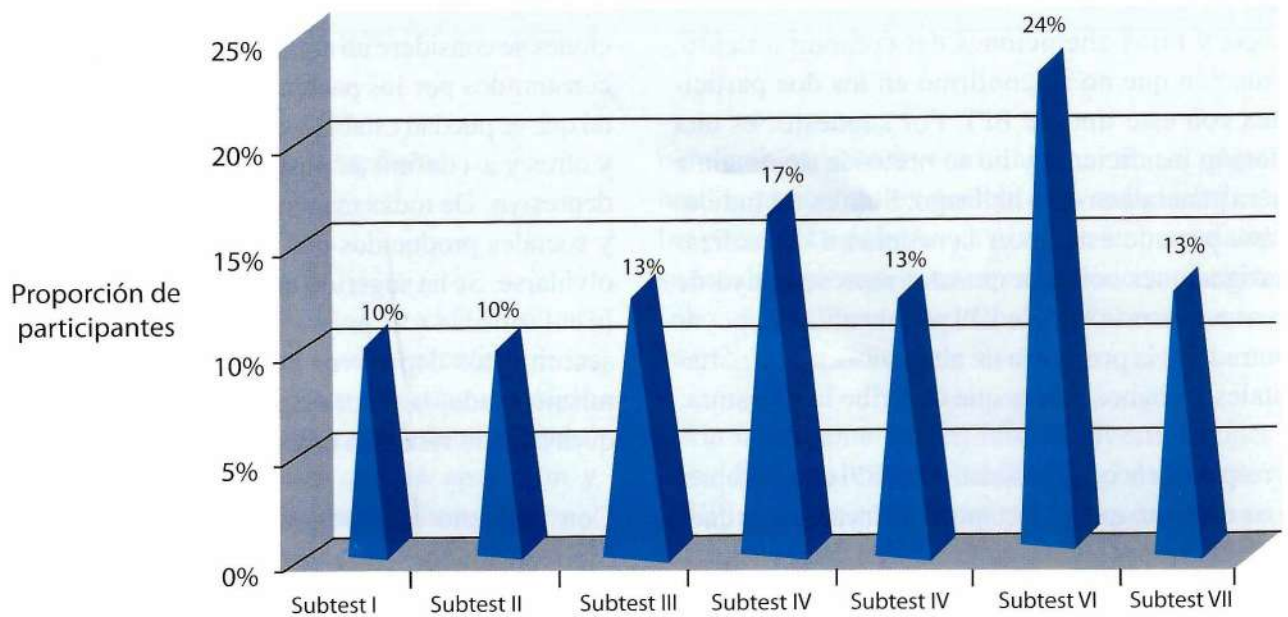


Figura 3. Proporción de participantes que se encuentran por encima de la media en cada una de los subtest de la WMS-III

convencionales, aceptan la autoridad, tienen control de sí mismos y poco imaginativos. Estos resultados contradicen los hallazgos de Kaplan y Sandock, en los cuales reportan que pueden presentarse en estos pacientes episodios interictales con algunos síntomas de esquizofrenia, con alucinaciones y delirios paranoides que son los síntomas más característicos de esas psicosis, las cuales ocurren por lo regular en ausencia de alteraciones del estado de ánimo.⁵

Los estudios no han demostrado un exceso de psicosis en personas con EPI. Sin embargo, las series de casos clínicos indican con claridad que es un problema significativo en quienes acuden a centros especializados. Esto sugiere que existen factores de riesgo para el desarrollo de psicosis relacionada con EPI complicada y enfermedad crónica.⁵ De todas maneras, no puede ignorarse el planteamiento de Perrine y Conget con respecto a que los inicios de las psicosis a menudo ocurren después de una larga duración de la EPI (10 a 20 años).¹³ Por ello, en futuros estudios también sería pertinente definir el tiempo de convivencia de estos pacientes con la enfermedad.

Con respecto a la atención, se encontró que más de la mitad de los participantes (70%) tuvo niveles adecuados o promedio, mientras que el 30 % restante bajos al momento de ejecutar la tarea, lo que podría estar relacionado con el tipo de EPI o con otras variables personales que en este estudio no se evaluaron. Además, estos resultados no apoyan el planteamiento realizado por Olaz según el cual hay evidentes alteraciones en la atención y la concentración de los pacientes epilépticos y más aún en aquellos con rasgos esquizoides, que tampoco fueron evidenciados en este estudio.²³

En relación con la memoria, fueron evidentes las dificultades para dar respuestas automáticas tales como decir el alfabeto en español, contar de siete en siete y repetir dígitos en orden directo e inverso. Es posible que estos hallazgos estén ligados al nivel educativo. En futuros estudios podría considerarse establecer si se correlacionan con el nivel de atención, por ser

este un componente central en el desarrollo de las capacidades mnésicas.

También habría que definir si estas deficiencias en la memoria se correlacionan con la depresión, pues es bien conocido que el paciente depresivo presenta compromiso cognoscitivo de origen afectivo no funcional, o en su defecto, podría también estar relacionado con los medicamentos antiepilépticos por sus efectos a nivel de atención y concentración y en la complejidad de la preservación mnésica.

Las limitaciones del estudio fueron el tamaño pequeño de la muestra, no considerar qué medicamentos estaban tomando pues es bien sabido que pueden interferir en las funciones cognoscitivas superiores por la somnolencia que provocan, no haber balanceado la muestra según las características sociodemográficas y el tipo de EPI, aunque no era un objetivo del estudio, pero es posible que hubiera favorecido resultados más concluyentes y la selección del instrumento para evaluar la personalidad. Aunque el *minimult* es una versión abreviada del Inventario de la Personalidad de Minnesota- MMPI, en realidad habría sido pertinente utilizar este último para obtener un perfil psicopatológico más significativo. No obstante, son bien conocidas las debilidades del MMPI en términos de extensión y tiempo de aplicación.

Dado que los resultados de este estudio no pueden generalizarse, no es posible establecer conclusiones definitivas. No obstante, esta primera aproximación resalta la contradicción con los hallazgos de estudios internacionales sobre la psicopatía y las alteraciones en la personalidad de los epilépticos. Aunque los resultados sugieren que hay mayor incidencia de alteraciones de la personalidad en las mujeres, se estima conveniente considerar la influencia de las variables socioculturales y la asunción del rol de enfermo tan particularmente reforzado en la sociedad colombiana, en especial en estratos socioculturales y en niveles educativos bajos.

La persona epiléptica puede gozar de altos niveles de calidad de vida siempre y cuando logre ajustarse

y adaptarse a la situación crónica con la que con alta probabilidad vivirá de manera indefinida.²⁵ Para ello, es necesario brindar tratamiento integral que incluya el apoyo neurológico y psicológico, este último dirigido a incrementar la competitividad social y el uso de estrategias de afrontamiento efectivas basadas en la solución de problemas y el control emocional.

Por consiguiente, una adecuada vigilancia y control de la evolución clínica de estas personas desde un marco multidisciplinario, podría favorecer la prevención del deterioro cognoscitivo y potencializar en ellos habilidades dirigidas a incrementar su calidad de vida.

Referencias

- Ivanovic-Zuvic F, Alvarado L. Evaluación psicosocial de los epilépticos en Chile. *Rev Chil Neuropsiquiatr.* 2001 Oct;39(4):303-315.
- Hersen M, Bellack A, editors. *Behavioral assessment: a practical handbook.* Nueva York: Pergamon; 1976.
- Geschwind N. Behavioural changes in temporal lobe epilepsy. *Psychol Med.* 1979 May;9(2):217-9.
- Blume, WT. Motor system: anatomy, physiology, and epileptogenesis. En: Wyllie E. *The treatment of epilepsy: principles & practice.* 2nd ed. Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins; 1996. p. 82-92.
- Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb JA. *Compendio de psiquiatría.* 7ª ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 1997.
- Bortz JJ. Neuropsychiatric and memory issues in epilepsy. *Mayo Clin Proc.* 2003 Jun;78(6):781-7.
- Mendez MF, Cummings JL, Benson DF. Depression in epilepsy. Significance and phenomenology. *Arch Neurol.* 1986 Aug;43(8):766-70.
- Maldonado J, Fernández F, Ruíz P. Depresión en pacientes que sufren desórdenes neurológicos. *Alcmeón* 1997;22(1):136-43.
- Weissman MM, Klerman GL. Sex differences and the epidemiology of depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1977 Jan;34(1):98-111.
- Marquez R. *Tratamiento natural de la depresión.* Buenos Aires: Paidós; 1990.
- Kanner AM, Barry JJ. Is the psychopathology of epilepsy different from that of nonepileptic patients? *Epilepsy Behav.* 2001 Jun;2(3):170-186.
- Lambert MV, David AS. Psychiatric comorbidity. In: Oxbury JM, Polkey CE, Duchowny M, editors. *Intractable focal epilepsy.* Toronto: WB Saunders; 2000. p. 445-71.
- Perrine K, Congett S. Neurobehavioral problems in epilepsy. *Neurol Clin.* 1994 Feb;12(1):129-52.
- Toone BK. The psychoses of epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000 Jul;69(1):1-3.
- Benson DF. The Geschwind syndrome. *Adv Neurol.* 1991;55:411-21.
- Torta R, Keller R. Behavioral, psychotic, and anxiety disorders in epilepsy: etiology, clinical features, and therapeutic implications. *Epilepsia.* 1999;40 Suppl 10:S2-20.
- Trevisol-Bittencourt PC, Troiano AR. [Interictal personality syndrome in non-dominant temporal lobe epilepsy: case report]. *Arq Neuropsiquiatr.* 2000 Jun;58(2B):548-55.
- Dupont S, Samson Y, Van de Moortele PF, Samson S, Poline JB, Hasboun D, Le Bihan D, Baulac M. Bilateral hemispheric alteration of memory processes in right medial temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002 Nov;73(5):478-85.
- Lopera, F. Amnesia tipo Korsakoff. En: Ardila A, Montañes P, Rosselli M. *La memoria: principios neuropsicológicos.* Medellín: Prensa Creativa; 1985. p. 107-17.
- Téllez J, Taborda LC, Burgos C. *Psicopatología clínica: el síntoma en las neurociencias.* Bogotá: Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud; 2000.
- Kincannon JC. Prediction of the standard MMPI scale scores from 71 items: the mini-mult. *J Consult Clin Psychol.* 1968 Jun;32(3):319-25.
- Wechsler D. A standardized memory scale for clinical use. *J Psychol.* 1945;19:87-95.
- Tornimbeni S, Pérez E, Baldo M. *Introducción a los test psicológicos.* Córdoba: Brujas; 2000.
- Pozo D, Pozo AJ. Nuevo enfoque conceptual de la epilepsia. *Rev Cubana Pediatr.* 2001 Oct;73(4):35-41.



CELULITIS Y ERISIPELA

Edgar Olmos Olmos MD*, Diego Andrés Bonilla González MD**

Resumen

Entre las infecciones de los tejidos blandos la celulitis y la erisipela cobran especial importancia por ser causas frecuentes de infecciones de piel y tejido subcutáneo que se caracterizan por edema, eritema y dolor de la piel afectada, de inicio agudo y que por lo general se asocian con síntomas sistémicos como fiebre, escalofríos o malestar. En su mayoría son causadas por bacterias grampositivas como el *Streptococcus* del grupo A o el *Staphylococcus aureus*. En pacientes inmunocompetentes la mayoría de las veces el tratamiento es exitoso, pero en ciertos casos se presentan complicaciones o recurrencias que requieren un manejo diferente. No hay evidencia suficiente para recomendar con firmeza un esquema antibiótico sobre otro, ni la vía parenteral sobre la oral. La identificación y el control de los factores predisponentes disminuye la tasa de recurrencias. Algunas exposiciones o localizaciones se relacionan con gérmenes atípicos que deben ser cubiertos en esos casos. Los pacientes que presenten dos o más casos de celulitis o erisipela en el mismo sitio anatómico en un año podrían beneficiarse del tratamiento antibiótico profiláctico.

Palabras clave: celulitis, erisipela, erisipela ampollosa, complicaciones, tratamiento, antibiótico, factores predisponentes, recurrencia.

Abstract

Among soft tissue infections, cellulitis and erysipelas are very important for being a frequent infection that involves the skin and underlying soft tissue, characterized by edema, erythema, pain and acute initiation usually associated to systemic symptoms such as fever, chills and malaise. The most common cause of both conditions is gram positive bacteria, such as Group A *Streptococci* or *Staphylococcus aureus*. Treatment is successful in most immunocompetent patients. Certain complications require a different management. There is not enough evidence to firmly recommend one antimicrobial therapy or another; or parenteral therapy instead of oral regimens. Relapse rates are reduced by identifying and controlling predisposing factors. Some exposures or sites are related to atypical microorganisms and should receive antibiotic cover. Patients who present two or more episodes of cellulitis or erysipelas in the same site during the same year may benefit of prophylactic antimicrobial therapy.

Key words: cellulitis, erysipelas, bullous erysipelas, complications, antimicrobial therapy, predisposing factors, relapse.

Introducción

Entre las infecciones de los tejidos blandos la celulitis y la erisipela cobran especial importancia por ser causas frecuentes de infecciones de piel y tejido subcutáneo que ameritan hospitalización, con importante morbilidad, recurrencia y muy raras veces mortalidad. Se debe diferenciar de la mal llamada celulitis estética

Fecha recibido: abril 2 de 2008 - Fecha aceptado: mayo 16 de 2008

* Dermatólogo, jefe del servicio de Dermatología, Hospital de San José, Profesor Titular de la Facultad de Medicina de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá D.C., Colombia.

** Residente III de Medicina Interna, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Hospital de San José, Bogotá D.C., Colombia.

de las mujeres, que no es más que una paniculopatía edematofibroesclerótica del tejido celular subcutáneo, en especial de los muslos, glúteos y parte posterior de los brazos, caracterizada por un engrosamiento de la piel, mayor sensibilidad, dolor a la palpación y la presión, disminución de la movilidad de la piel y aumento de su consistencia, que se expresa en la clínica por el fenómeno del colchón (sectores protuberantes que alternan con depresiones y flacidez) y el aspecto de piel de naranja causada por dilatación e hiperqueratosis de los orificios foliculares.^{1,2}

Definición y cuadro clínico

Los términos celulitis y erisipela se refieren a infecciones difusas que se extienden en un área más o menos grande de piel de cualquier zona corporal, en especial en los miembros inferiores y con menor frecuencia en la cara u otras zonas (tórax o brazos), dependiendo de factores locales que faciliten su aparición. Siempre se ha tratado de diferenciar entre celulitis y erisipela con base en las características clínicas, pero la mayoría de veces es difícil.^{1,3}

La erisipela es una infección súbita que se caracteriza por inflamación aguda superficial de la piel (epidermis y dermis superior) con marcado edema por compromiso de vasos linfáticos (linfangitis con o sin linfadenitis). Hace un tiempo la cara era el principal sitio afectado (este cuadro se conocía con el nombre de fuego de san Antonio), pero en la actualidad el 70 a 80% de las lesiones se localizan en miembros inferiores, por lo regular unilateral. La mayoría de veces es causada por *Streptococcus beta hemolítico* (casi siempre del grupo A o *Streptococcus pyogenes*), aunque en ocasiones puede ser debida a *Streptococcus B* (*Streptococcus agalactiae*, en neonatos), o de los grupos C o G. Rara vez están involucrados el *Staphylococcus aureus* u otros microorganismos. La mayoría de casos se presentan en niños, adolescentes o adultos mayores. La lesión comienza como un área localizada de eritema y edema, doloroso, con bordes levantados y se extiende rápidamente con periferia activa. Las características distintivas de la erisipela clásica son lesiones rojas y edematosas (con

aparición de piel de naranja), márgenes elevados y claro contraste con la piel sana, que se acompaña con frecuencia de síntomas sistémicos dos a tres días después de la inoculación, como fiebre, escalofríos, linfangitis y linfadenopatía regional, y a menudo se encuentra la puerta de entrada que puede ser un trauma (muchas veces no notado por el paciente), abrasiones, lesiones eccematosas o con más frecuencia una micosis superficial. Se presenta bacteremia en menos del 5% de los casos. En ocasiones se acompaña de vesículas o ampollas que pueden ser hemorrágicas (erisipela ampollosa), sobre todo en ancianos o inmunosuprimidos, complicando el curso natural. Otra variante es la erisipela flegmonosa, considerada la forma más severa, en la que se forman abscesos y luego necrosis. El germen implicado por lo regular es el *Staphylococcus aureus*.^{1,2,3,4}

La celulitis es una infección de la dermis profunda y tejido celular subcutáneo, causada la mayoría de las veces por *Streptococcus A* (*S. pyogenes*), *Staphylococcus aureus* o ambos microorganismos, y en algunas ocasiones participan otros gérmenes que no hacen parte de la flora normal de la piel. Se caracteriza por edema y eritema mal definidos que palidecen con la digitopresión, calor y dolor, a veces hay formación de ampollas y vesículas con contenido seroso que elevan la epidermis, y petequias y equimosis por la tensión a que está sometida la piel. También puede haber linfadenitis y linfadenopatías (en especial las asociadas con *Streptococcus A*), así como fiebre, escalofríos y leucocitosis. Aunque se puede diferenciar la erisipela de la celulitis, es imposible distinguir la celulitis estreptocócica de la estafilocócica. En la **Tabla 1** se presentan las características comparativas de la erisipela y la celulitis.^{3,4,5}

Fisiopatología

La piel y tejidos blandos subyacentes se dividen en epidermis, dermis superficial y profunda, tejido celular subcutáneo (que contiene vasos sanguíneos y nervios), fascia y músculo. Cualquiera de estas capas puede verse comprometida por la infección, asociando la severidad con una mayor profundidad. La forma

Tabla 1. Características usuales de la erisipela y la celulitis

ERISPELA	CELULITIS
Inflamación cutánea superficial bien demarcada y levantada.	Inflamación cutánea de límites imprecisos y no levantada, en ocasiones ampollas y adenopatías.
Inicio agudo (<24 horas) asociado con fiebre y escalofríos.	Inicio subagudo, se asocia a veces con fiebre.
Lesión generalmente unilateral (98%) en la pierna o el pie.	Factores de riesgo presentes, además antecedente de incisión o safenectomía reciente, trauma previo.
Factores de riesgo presentes (linfedema, puerta de entrada, etc).	
ASTOS en un bajo porcentaje de los pacientes en cualquier momento del cuadro clínico (40%).	

como los microorganismos alcanzan estos tejidos casi siempre es por trauma superficial con disrupción de la barrera protectora de queratina, que puede consistir en pequeñas lesiones de la piel (abrasiones o tiña pedis), infecciones por herpes simple, picaduras de insectos, úlceras, heridas cortopunzantes, postvacunación o exposición del muñón umbilical de los neonatos, aunque muchas veces son abrasiones microscópicas que pasan inadvertidas para el paciente y el médico al examinarlo. La nasofaringe en portadores nasales también es un sitio frecuente de inoculación. Con menos frecuencia puede haber diseminación hematógena de otro foco hacia la piel. En la erisipela la liberación de exotoxinas estreptocócicas causan extravasación de linfa y edema severo de la zona afectada, encontrando reacción intersticial neutrófila edematosa aguda en la epidermis y la dermis, más intensa alrededor de los vasos y los anexos cutáneos; en ocasiones pueden formarse microabscesos, pero la necrosis es mínima. En la celulitis también se aprecia inflamación de predominio neutrófilo siendo la mayor profundidad hasta la hipodermis y comprometiendo los adipocitos del tejido celular subcutáneo y el tejido conectivo.^{1,3,4}

Factores de riesgo y predisponentes para celulitis y erisipela

Recientemente se han identificado ciertos factores locales y sistémicos que predisponen al desarrollo y recurrencia de la erisipela. Los locales incluyen edema o linfedema previo (después de mastectomía

radical), insuficiencia venosa, trauma o abrasiones, presencia de intertrigo o tiña pedis figurados, o lesiones eccematosas. Entre los factores sistémicos se cuentan la diabetes, el síndrome nefrótico, estasis venosa, paraparesia y abuso de alcohol.^{6,7,8} Como la erisipela compromete el retorno linfático, el antecedente de haberla sufrido favorece un nuevo episodio, con tasas de recurrencia hasta del 30% a tres años. Los factores de riesgo para celulitis son casi los mismos que los de la erisipela, a los que se agregan safenectomía, injertos venosos, incisiones quirúrgicas, mordeduras humanas o animales, picaduras de insectos, quemaduras, osteomielitis del hueso subyacente, estado postradioterapia, inyección de drogas parenterales o exposición laboral u accidental, etc. que se asocian con gérmenes específicos^{6,7,9,10} (**Tabla 2**). En un estudio multicéntrico francés de casos y controles cuyo objetivo era evaluar factores de riesgo para erisipela de miembros inferiores, después del análisis uni y multivariado, se encontró que los factores de riesgo para erisipela (o celulitis) del miembro inferior, en orden de fuerza de asociación fueron el linfedema, seguido por la disrupción de la barrera cutánea (úlceras, heridas, intertrigo figurado, úlceras de presión, dermatosis de la piel de las piernas), insuficiencia venosa, edema de cualquier causa y sobrepeso. Contrario a lo que siempre se ha creído, ni la diabetes, el tabaquismo o el alcoholismo se asociaron con un mayor riesgo de presentar celulitis o erisipela. Debido a la frecuencia de intertrigo, se concluye que la detección y el trata-

miento de esta condición constituyen la medida más efectiva para prevenir un primer episodio de celulitis o erisipela del miembro inferior, calculando que con esta conducta se pueden prevenir hasta el 60% de los episodios.⁸

Diagnóstico paraclínico y etiológico

El diagnóstico de estas lesiones se basa en la historia clínica y las características morfológicas asociadas. El microbiológico es de baja positividad y se intenta mediante diferentes procedimientos. Los hemocultivos pueden ser útiles pero la bacteremia es rara (2 a 5% de positividad), casi siempre asociada con *Streptococcus A* o *S. aureus*, por lo cual no se aconsejan en forma rutinaria. Están indicados en pacientes con fiebre alta y escalofríos (sugestivos de bacteremia), presencia de linfedema (positividad 30%), celulitis bucal o periorbitaria o sospecha de infección transmitida por contacto con agua dulce o salada.^{6,10,11,12} Las infiltraciones locales con solución salina al 0,9% estéril y cultivo del aspirado o del contenido de lesiones bulosas induradas, tienen un rendimiento del 29% y más del 80% de los patógenos aislados son *S. aureus*, *E. faecalis*, *S. viridians*, y *Streptococcus A* o *B*. Las biopsias tipo punch tienen un valor diagnóstico un poco más alto, evidenciando en pacientes inmunocompetentes cocos grampositivos tipo *S. aureus* o *Streptococcus A*, mientras que en pacientes diabéticos o con úlceras por decúbito hay infección polimicrobiana incluyendo anaerobios y bacilos gramnegativos como *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Proteus sp.* y *Klebsiella sp.* Los estudios radiológicos por lo general no son necesarios, pero la TAC es útil en sospecha de osteomielitis, la resonancia magnética para diferenciarla de la fascitis necrotizante y la ecografía de tejidos blandos para detectar colecciones subcutáneas y dirigir una punción. En aproximadamente 40% de los pacientes afectados por erisipela se observa un aumento en los títulos de antiestreptolisina O (ASO) sobre los valores establecidos como normales en el ámbito local. La importancia de este hallazgo radica en que permite establecer una etiología estreptocócica para el cuadro observado, facilitando la decisión terapéutica. También se han descrito pruebas para la

detección de antígenos estreptocócicos con pruebas de aglutinación o coaglutinación con látex, o ensayos inmunoenzimáticos, pero no son costo efectivos. El diagnóstico también puede efectuarse en biopsias cutáneas tomadas con propósitos de investigación, mediante pruebas de aglutinación o inmunofluorescencia directa contra diferentes antígenos estreptocócicos. En general el apoyo de los estudios para hacer un diagnóstico etiológico es bajo y sólo se deben solicitar en los casos de falla terapéutica, sepsis, sospecha de bacteremia, infección severa o profunda, sospecha de gérmenes inusuales en pacientes inmunosuprimidos y en las complicaciones de estos cuadros como colecciones, abscesos o extensión a tejidos profundos o a distancia.^{7,11,13}

Entre las pruebas inespecíficas que se encuentran alteradas, tanto en la celulitis como la erisipela, están la leucocitosis (50% de los casos), velocidad de sedimentación globular (85%) y proteína C reactiva (97%). Estos dos últimos parecen ser predictores de severidad de la enfermedad y son proporcionales a la duración de la hospitalización.¹¹

Histopatología

Las infecciones cutáneas producen diferentes cambios en la piel, desde la epidermis hasta el tejido celular subcutáneo. No hay patrones histológicos característicos por lo cual la biopsia siempre ha de interpretarse a la luz de la clínica. Además, los cambios secundarios a rascado, tratamientos empíricos o sobreinfección dificultan el diagnóstico preciso. Dentro de todos los patrones histológicos de las infecciones e infestaciones cutáneas, siempre se ha aceptado que la infiltración neutrófila es la característica principal de la erisipela y la celulitis, pero también aparece en el impétigo (neutrófilos subcórneos), ectima, granuloma inguinal (con microabscesos), chancroide (neutrófilos superficiales), tuberculosis diseminada en pacientes con VIH, eritema nodoso, fenómeno de Lucio, ántrax estafilocócico, pinta (microabscesos intraepidérmicos), actinomicosis, nocardiosis, micetoma, aspergilosis e incluso las picaduras de pulgas¹⁴.

Tabla 2. Factores predisponentes y localización anatómica.

Sitio anatómico o causa predisponente	Sitio	Germen más probable
Celulitis periorbitaria.	Periorbitaria.	<i>S. aureus</i> (trauma), <i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>Streptococcus A</i> (sinusitis), <i>Streptococcus</i> aerobios y anaerobios (foco dental).
Celulitis bucal.	Mejilla.	<i>H. influenzae</i> .
Celulitis posterior a <i>piercing</i> .	Según el sitio.	<i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus A</i> .
Mastectomía (con disección ganglionar) por cáncer de seno.	Brazo ipsilateral.	<i>Streptococcus</i> no A.
Lumpectomía (con disección ganglionar localizada, radioterapia).	Seno ipsilateral.	<i>Streptococcus</i> no A.
Safenectomía para revascularización coronaria.	Pierna ipsilateral.	<i>Streptococcus A</i> y no A.
Liposucción.	Muslos, pared abdominal.	<i>Streptococcus A</i> , <i>Peptostreptococcus</i> .
Infección del sitio operatorio (temprana).	Abdomen, tórax, cadera.	<i>Streptococcus A</i> .
Uso de drogas intravenosas.	Extremidades, cuello.	<i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus</i> (A, C, F, G), <i>S. viridians</i> , <i>Staphylococcus</i> .
Celulitis perianal.	Periné.	<i>Streptococcus A</i> .
Celulitis crepitante.	Tronco, extremidades.	Clostridios, anaerobios no esporulados, enterobacterias.
Celulitis gangrenosa.	Tronco, extremidades.	Clostridios, anaerobios no esporulados, enterobacterias, estreptococos.
Eritema migrans (lesión circular rojo brillante; lesiones secundarias anulares días después).	Extremidades, tronco.	<i>Borrelia burgdorferi</i> (agente causal de la enfermedad de Lyme).
Úlceras en pie diabético.	Piernas.	Bacilos gramnegativos, anaerobios.
Mordeduras humanas.	Variable.	Anaerobios orales, <i>S. aureus</i> , <i>Eikenella corrodens</i> .
Mordeduras de perro y gato.	Variable.	<i>P. multocida</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Neisseria canis</i> , <i>Haemophilus felix</i> , <i>Capnocytophaga canimorsus</i> , anaerobios.
Exposición a agua salada en el sitio de laceración o abrasión.	Variable.	<i>Vibrio vulnificus</i> .
Exposición a agua dulce en el sitio de laceración o abrasión, o después de uso terapéutico de sanguijuelas.	Variable.	Especies de <i>Aeromonas</i> .
Trabajar en carnicería, manipulación de ostras o peces, veterinaria (erisipeloide de Rosenthal).	Generalmente en las manos.	<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> .

En la erisipela se aprecia edema subepidérmico marcado que puede llevar a la formación de lesiones vésico-ampollosas. Adyacente a esta zona se encuentra un infiltrado denso y difuso de polimorfonucleares neutrófilos, pero casi nunca se forman abscesos. Por lo regular hay dilatación vascular y linfática. En la fase de recuperación disminuye el infiltrado dérmico y se forma tejido de granulación por debajo de la zona de edema subepidérmico. La inmunofluorescencia directa demuestra la etiología estreptocócica.¹⁵

Las lesiones de celulitis carecen del borde distintivo de la erisipela. Por lo demás, los hallazgos histopatológicos son similares, aunque se pueden encontrar focos de necrosis y paniculitis septal debido al compromiso del tejido celular subcutáneo.¹⁵

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de estas entidades incluye enfermedades infecciosas y no infecciosas.^{1,3,4} Entre las primeras se encuentran la fascitis necrotizante tipo I y II (el diagnóstico debe ser rápido para no retrasar el tratamiento quirúrgico por su alta mortalidad), gangrena gaseosa, herpes zoster, reacción postvacunal, eritema crónico migrans (enfermedad de Lyme), ántrax estafilocócico por *Staphylococcus aureus* que consiste en agregados de foliculitis o forúnculos con supuración, o el verdadero ántrax causado por el *Bacillus anthracis* en personas con exposición laboral a pelos, lana o cadáveres animales, o con más frecuencia en estos tiempos, debido a bioterrorismo en los países en riesgo para ello. La lesión inicia como una pápula en un sitio expuesto, que después se ulcera y forma una costra hemorrágica, tiene lesiones vesiculares hemorrágicas satélites, linfadenopatía hemorrágica, síntomas constitucionales y por último septicemia.¹⁵

La lista de causas no infecciosas que pueden simular celulitis o erisipela es más amplia, las más importantes son las reacciones locales a picaduras de insectos, a medicamentos, artritis gotosa aguda, trombosis venosa profunda de miembros inferiores, eritema similar a celulitis de la fiebre mediterránea

familiar (una forma de fiebre hereditaria periódica), pioderma gangrenoso, enfermedad de Kawasaki, síndrome de Sweet y las demás dermatosis neutrofílicas, síndrome de Wells (celulitis/fascitis eosinofílica) y algunos tipos de cáncer de piel como el carcinoma erisipeloide y la micosis fungoide.^{1,3}

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento de estos cuadros cutáneos son aliviar los síntomas del paciente, detectar y manejar en forma oportuna los casos con infecciones invasoras y evitar las recurrencias, mediante el manejo de los factores de riesgo. Para este propósito se debe considerar la hospitalización en pacientes con cuadros severos o en los que no se pueda asegurar un tratamiento adecuado en forma ambulatoria, prescripción de antimicrobianos, descartar diagnósticos alternativos si es necesario y manejar los factores de riesgo antes o después de darlos de alta.^{10,13}

Las medidas locales para el manejo del dolor y el edema en la celulitis incluyen la elevación del miembro afectado, aplicación de compresas con agua o solución salina helada para ayudar a remover los detritus que se producen en lesiones expuestas y la aplicación de calor local en lesiones cerradas para acelerar el proceso de curación y cicatrización, ya que al incrementar el riego sanguíneo aumenta la disponibilidad local del antibiótico y facilita la remoción de bacterias muertas y productos de la lisis por la respuesta inmune e inflamatoria.^{10,16}

Se debe mencionar que a pesar de tratarse de afecciones frecuentes, existen escasos estudios con diseño adecuado para comparar las diferentes opciones terapéuticas.¹⁶ Los aspectos que no han sido aclarados incluyen la dosis y vía óptima de administración de los antimicrobianos de elección y la duración del tratamiento. En forma empírica los pacientes con mayor compromiso sistémico son tratados primero por vía parenteral durante aproximadamente 14 a 21 días, aunque en los casos de celulitis o erisipela no complicada, el tratamiento durante cinco a siete días es igual de efectivo que el de 10 a 14 días de duración.

Tampoco hay evidencia fuerte en la prevención de estas entidades y el manejo de los episodios recurrentes. La erisipela leve en el adulto inmunocompetente se puede tratar con penicilina procaínica intramuscular (800,000 unidades intramuscular/12 horas) o penicilina oral (500 mg/6 horas); en los alérgicos a penicilinas la eritromicina a dosis de 500 mg/6 horas es de elección.^{1,3,4,12} Cuando hay compromiso extenso o sistémico, o no es seguro el cumplimiento terapéutico ambulatorio, la hospitalización está indicada y el manejo de elección es la penicilina G cristalina a dosis de dos a cuatro millones de unidades cada cuatro horas o 24-30 millones de unidades al día en infusión continua. Aunque la erisipela típica se distingue con facilidad de la celulitis, no siempre es así, en estos casos es preferible administrar un agente parenteral con cubrimiento combinado contra el estreptococo y antiestafilocócico (oxacilina dos gramos cada cuatro horas, cefalotina un gramo cada seis horas o clindamicina 900 mg cada ocho horas en caso de alergia severa a beta lactámicos).^{6,16}

Como la celulitis es causada la mayoría de las veces por estreptococos o estafilococos, el tratamiento antimicrobiano siempre debe cubrir los últimos, para tal fin se utilizan las penicilinas resistentes a penicilinasas (oxacilina para continuar con dicloxacilina oral), cefalosporinas de primera generación (cefalotina, cefazolina, cefalexina, cefradina), segunda generación (cefuroxime) o tercera generación (ceftriaxona). Si hay alergia severa a betalactámicos por la posibilidad de alergia cruzada con las cefalosporinas se debe usar clindamicina, macrólidos como eritromicina o azitromicina, quinolonas, vancomicina o linezolid, aunque estos dos últimos tienen su mayor utilidad cuando se sospecha o se confirma estafilococo meticilino resistente o estafilococo coagulasa negativo (usuarios de drogas endovenosas, infecciones nosocomiales según la flora local, uso previo de antibióticos, etc). Las fluoroquinolonas (ciprofloxacina 750 mg/12 horas, moxifloxacina 400 mg/día, levofloxacina 750 mg/día) han sido evaluadas en recientes estudios clínicos, con aparente buena respuesta, pero no se consideran de primera elección por su costo y su capacidad de inducir resistencia en especial con el estafilococo.^{6,13,16,17}

Los estudios que comparan diferentes esquemas antibióticos incluyendo cefalosporinas de primera, segunda o tercera generación, penicilinas antiestafilocócicas (oxacilina o flucoxacilina entre otras), betalactámicos más inhibidores de betalactamasas (ampicilina sulbactam, amoxicilina clavulanato), macrólidos y quinolonas, no han revelado superioridad de un esquema sobre otro, ni del tratamiento parenteral sobre la vía oral, por lo cual la escogencia de la terapia inicial debe basarse en el germen etiológico sospechado, la condición del paciente, la posibilidad del cumplimiento terapéutico y, cosa importante en nuestro medio, el costo y la disponibilidad de los antibióticos. Por este motivo, ante la falta de evidencia sólida y convincente sobre el tratamiento de elección, la terapia inicial con oxacilina, cefazolina o clindamicina (en caso de alergia) está indicada.^{10,16,18,19} La celulitis en el ámbito del pie diabético debe tratarse con antimicrobianos de amplio espectro dado el carácter polimicrobiano de esta entidad. Las opciones son ampicilina/sulbactam, piperacilina/tazobactam, cefepime más clindamicina, imipenem/cilastatina o meropenem, o cualquier combinación contra anaerobios y aerobios grampositivos y enterobacterias incluyendo *Pseudomonas aeruginosa*.²⁰

Cuando se sospechan agentes etiológicos poco comunes debido a exposiciones específicas como las detalladas en la **Tabla 2**, se recomienda terapia antibiótica dirigida. Aquí se incluyen las mordeduras animales o humanas, cuyo tratamiento ideal es amoxicilina/clavulanato o ampicilina/sulbactam, o doxiciclina, trimetoprim más sulfametoxazol o fluoroquinolonas más un agente antianaeróbico como metronidazol o clindamicina; no se recomiendan las cefalosporinas de primera generación ni la oxacilina solas por su pobre cubrimiento contra *Pasteurella multocida* o anaerobios. Si ha ocurrido una abrasión o laceración con exposición a agua salada, donde el *Vibrio vulnificus* puede ser el patógeno causal, se recomienda el tratamiento con doxiciclina 100 mg/12 horas sumado a otro agente que cubra los patógenos usuales. De la misma manera, la celulitis que ocurre posterior a la exposición a agua dulce de una herida donde puede estar involucrada *Aeromonas hydrophila*, se indica

el tratamiento con ciprofloxacina más un antibiótico que cubra los gérmenes usuales.^{6,16} Recientemente se aprobó por la FDA la terapia con meropenem 500 mg IV/8 horas en pacientes con celulitis complicada que no ha respondido al tratamiento convencional, ya que alcanza altas concentraciones en piel y tejidos blandos, siempre y cuando no se sospeche o se haya demostrado como agente causal el *Staphylococcus aureus* meticilino resistente.²¹

El tratamiento de la celulitis y la erisipela debe incluir el manejo adecuado de los factores de riesgo. Así, cuando se documenta intertrigo o tiña pedis se debe adicionar un antimicótico tópico como terbinafina o ciclopiroxolamina, o bien sistémico si afecta las uñas, áreas húmedas o pilosas (ingle, axilas).^{1,2,5} Otros factores de riesgo susceptibles de ser controlados incluyen la hiperglicemia, obesidad y la insuficiencia venosa para lo cual se utilizan medias de compresión ascendente y una adecuada higiene de la piel, manejo del edema de miembros inferiores y cuidado de los pies en los diabéticos. Aunque no ha sido comprobado, se supone que el control de los factores de riesgo y predisponentes disminuye la tasa de recurrencias.⁵

La duración del tratamiento no está bien definida, en casos leves es suficiente con cinco a siete días, pero hay pacientes “respondedores lentos” cuyas causas son la diabetes, el linfedema y la insuficiencia venosa, que pueden requerir cursos de 14 a 21 días. Hay que anotar que al principio de la terapia antibiótica puede verse una exacerbación de los signos de inflamación debida a la lisis de los patógenos que causa liberación de enzimas y citoquinas inflamatorias. Por esta observación se ha intentado evaluar la utilidad de los corticosteroides sistémicos en el manejo de la celulitis y erisipela. En un estudio aleatorio la terapia con prednisolona mejoró en forma leve la velocidad de resolución de los signos inflamatorios, la duración del tratamiento antibiótico y de hospitalización, pero no cambió la tasa de recurrencia. La evidencia aún no es muy fuerte para recomendar corticosteroides de rutina.^{5,22} El tratamiento y la prevención de episodios recurrentes de celulitis y erisipela no está bien definido y no hay estudios controlados que aporten

evidencia clara. Se ha propuesto que si a pesar de eliminar los factores de riesgo y predisponentes el paciente presenta recurrencias (dos o más episodios en un año en el mismo sitio), se indica el tratamiento profiláctico con penicilina benzatínica 1'200,000 unidades intramusculares mensuales, penicilina V oral 500 mg/12 horas, amoxicilina 500 mg/12 horas o eritromicina 250 mg/12 horas en alérgicos a penicilinas.²³ Un estudio no aleatorio concluyó que la suplementación con selenio disminuyó la tasa de recaídas en 80% en pacientes con linfedema, pero no es suficiente para recomendarlo.²⁴ Hace poco se demostró que los principales factores de riesgo relacionados con la recurrencia de la celulitis a dos años tras un primer episodio son el cáncer previo o actual, el compromiso del área tibial anterior y la dermatitis en la extremidad afectada, que se presenta hasta en el 16% de los pacientes.²⁵ Se sabe que la recurrencia de la infección está en relación directa con el control de los factores predisponentes.^{5,25}

Complicaciones

Aunque en la mayoría de los casos la respuesta a la terapia antibiótica es adecuada y completa, hay algunos pacientes que presentan complicaciones, por fortuna casi siempre leves. Incluyen edema de resolución lenta, dolor y recurrencia. En la actualidad se considera que los episodios recurrentes de erisipela afectan el drenaje linfático, luego producen fibrosis, linfedema y engrosamiento epidérmico en la pierna, cuadro conocido como *elefantiasis nostras*, y en estos casos los esfuerzos terapéuticos deben dirigirse a descongestionar y facilitar la circulación linfática con medidas mecánicas o farmacológicas como las combinaciones de diosmina y hesperidina, que en experimentos animales demostró disminuir la permeabilidad microvascular y aumentar el bombeo del conducto torácico, pero su evidencia en humanos es muy limitada.^{1,26} Complicaciones más raras pero más severas son la formación de abscesos, extensión a tejidos profundos (artritis séptica, osteomielitis, fascitis necrotizante), bacteremia y sepsis.³ En el 5% de los casos la erisipela se complica con formación de ampollas (erisipela ampollosa) en la cual puede estar

involucrado el *Staphylococcus aureus* meticilino resistente, por lo cual se recomienda aspirar y cultivar el líquido de las ampollas, aunque su positividad es baja. El tratamiento de esta condición es similar a la erisipela, con la diferencia de que se recomiendan hasta cuatro semanas de terapia según la respuesta clínica, además del lavado y desbridamiento de las ampollas y uso de medias compresivas.²⁷

Referencias

- Olmos E, Bonilla CE. Infección por *Streptococcus* y *Staphylococcus* en dermatología. En Olmos E: Texto de dermatología 25 años Hospital de San José. Bogotá: Sociedad de Cirugía de Bogotá; 2007, p. 187-203.
- Camilleri MJ, Daniel Su WP. Panniculitis. En: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolf K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz S: Fitzpatrick's dermatology in general medicine, 6th ed; 2003. p.1275-8.
- Swartz MN, Pasternack MS. Skin and soft tissue infections. En Mandell GL, Bennett JE, Dolin R: Principles and practice of infectious disease. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005, p.1172-84.
- Stevens DL. Cellulitis, pyoderma, abscesses and other skin and subcutaneous infections. En: Cohen J, Powderly WG: Infectious diseases. 2nd ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2004. p. 133-55.
- Bonnetblanc JM, Bédane C. Erysipelas: recognition and management. Am J Clin Dermatol. 2003;4(3):157-63.
- Swartz MN. Clinical practice. Cellulitis. N Engl J Med. 2004 Feb 26;350(9):904-12.
- Gordon RJ, Lowy FD. Bacterial infections in drug users. N Engl J Med. 2005 Nov 3;353(18):1945-54.
- Dupuy A, Benchikhi H, Roujeau JC, Bernard P, Vaillant L, Chosidow O, Sassolas B, Guillaume JC, Grob JJ, Bastuji-Garin S. Risk factors for erysipelas of the leg (cellulitis): case-control study. BMJ. 1999 Jun 12;318(7198):1591-4.
- Woo PC, Lum PN, Wong SS, Cheng VC, Yuen KY. Cellulitis complicating lymphoedema. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2000 Apr;19(4):294-7.
- Vinh DC, Embil JM. Rapidly progressive soft tissue infections. Lancet Infect Dis. 2005 Aug;5(8):501-13.
- Lazzarini L, Conti E, Tositti G, de Lalla F. Erysipelas and cellulitis: clinical and microbiological spectrum in an Italian tertiary care hospital. J Infect. 2005 Dec;51(5):383-9.
- Celestin R, Brown J, Kihiczak G, Schwartz RA. Erysipelas: a common potentially dangerous infection. Acta Dermatovenol Alp Panonica Adriat. 2007 Sep;16(3):123-7.
- Bisno AL, Stevens DL. Streptococcal infections of skin and soft tissues. N Engl J Med. 1996 Jan 25;334(4):240-5.
- Weedon D. Cutaneous infections and infestation-histological patterns. En: Weedon D: Skin pathology. 2nd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2002. p.613-5.
- Weedon D. Bacterial and rickettsial infections. En: Weedon D: Skin pathology. 2nd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2002. p. 617-47.
- Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Everett ED, Dellinger P, Goldstein EJ, Gorbach SL, Hirschmann JV, Kaplan EL, Montoya JG, Wade JC; Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. Clin Infect Dis. 2005 Nov 15;41(10):1373-406.
- Parish LC, Jungkind DL. Systemic antimicrobial therapy for skin and skin structure infections: comparison of fleroxacin and ceftazidime. Am J Med. 1993 Mar 22;94(3A):166S-173S.
- Hepburn MJ, Dooley DP, Skidmore PJ, Ellis MW, Starnes WF, Hasewinkle WC. Comparison of short-course (5 days) and standard (10 days) treatment for uncomplicated cellulitis. Arch Intern Med. 2004 Aug 9-23;164(15):1669-74.
- Zeglaoui F, Dziri C, Mokhtar I, Ezzine N, Kharfi M, Zghal M, Fazaia B, Kamoun MR. Intramuscular bipenicillin vs. intravenous penicillin in the treatment of erysipelas in adults: randomized controlled study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2004 Jul;18(4):426-8.
- Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, LeFrock JL, Lew DP, Mader JT, Norden C, Tan JS; Infectious Diseases Society of America. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. Clin Infect Dis. 2004 Oct 1;39(7):885-910.
- Xagena Medicina [página en Internet] Milano: Xagena; c2005. [citado 9 Jun 2008]. FDA approves Merrem for complicated skin and skin structure infections; [aprox. 1 pantalla]. Disponible en: http://www.xagena.it/news/medicineneeds_net_news/c64e7fcb17df2cd481732022aebb215a.html.
- Bergkvist PI, Sjöbeck K. Antibiotic and prednisolone therapy of erysipelas: a randomized, double blind, placebo-controlled study. Scand J Infect Dis. 1997;29(4):377-82.
- Sjöblom AC, Eriksson B, Jorup-Rönström C, Karkkonen K, Lindqvist M. Antibiotic prophylaxis in recurrent erysipelas. Infection. 1993 Nov-Dec;21(6):390-3.
- Kasseroller R. Sodium selenite as prophylaxis against erysipelas in secondary lymphedema. Anticancer Res. 1998 May-Jun;18(3C):2227-30.
- McNamara DR, Tleyjeh IM, Berbari EF, Lahr BD, Martinez J, Mirzoyev SA, Baddour LM. A predictive model of recurrent lower extremity cellulitis in a population-based cohort. Arch Intern Med. 2007 Apr 9;167(7):709-15.
- NLN Medical Advisory Committee. Position statement of the National Lymphedema Network [monografía en Internet]. Oakland: National Lymphedema Network; 2005. [actualizado 8 Oct 2006; citado 9 Jun 2008]. Disponible en: <http://www.lymphnet.org/pdfDocs/nlnTreatment.pdf>.
- Krasagakis K, Samonis G, Maniatakis P, Georgala S, Tosca A. Bullous erysipelas: clinical presentation, staphylococcal involvement and methicillin resistance. Dermatology. 2006;212(1):31-5.

GRANULOMA DE COLESTEROL EN MAMA

Juan Carlos Bonilla Jassir MD*, Johana Navarro Mejía MD**, César Poveda MD***, Oscar Eduardo Mendoza Ramírez MD****

Resumen

El granuloma de colesterol en la glándula mamaria es una rara condición benigna. Su importancia radica en la tendencia a imitar clínica y radiológicamente al carcinoma de mama. Se presenta el caso de una paciente de 48 años con una masa en seno como hallazgo incidental en mamografía de tamizaje.

Palabras clave: granuloma, mamografía, ecografía, biopsia.

Abstract

The cholesterol granuloma of the breast is a rare benign condition. It is often clinically and radiologically indistinguishable from breast cancer. A case of a 48 year old patient with a breast mass found incidentally in a screening mammography is described.

Key words: granuloma, mammography, ultrasound, biopsy.

Presentación del caso

Se trata de una paciente de 48 años sin masas palpables en sus senos a quien se realiza una mamografía de tamizaje, en la cual se observa un nódulo en el cuadrante superoexterno de la glándula mamaria derecha de carácter inespecífico (**Figura 1**). Se realiza estudio complementario con ultrasonografía que evidencia un nódulo sólido sospechoso, categorizado como BIRADS-IV (**Figura 2**). Se destaca la ausencia de antecedentes de carcinoma mamario familiar u otros factores de riesgo. Se practicó biopsia trucut bajo guía ecográfica observándose en las preparaciones de hematoxilina eosina un proceso inflamatorio crónico conformado por abundantes

espículas de colesterol rodeadas por histiocitos, linfocitos y células gigantes multinucleadas, dispuestos sobre un estroma fibroso (**Figura 3**). Con dichos hallazgos microscópicos se realizó un diagnóstico de granuloma de colesterol.

Discusión

Los granulomas de colesterol consisten en tejido de granulación compuesto por histiocitos, linfocitos y células gigantes multinucleadas, asociado con cristales de colesterol, los cuales en el tejido mamario pueden manifestarse como una secuela tardía de ectasia ductal. Dichas lesiones se producen debido al escape de moléculas de colesterol de los ductos ectásicos hacia el parénquima mamario, actuando como material exógeno con la subsiguiente reacción a cuerpo extraño formando granulomas.

Esta patología se presenta con mayor frecuencia en otros sitios como el oído medio y el proceso mastoideo; también se han reportado casos en menor proporción en riñón, testículo, peritoneo, glándula parótida, hígado y bazo. Los informes de granulomas de colesterol en mama son raros; sin embargo

Fecha recibido: abril 10 de 2008 - Fecha aceptado: mayo 14 de 2008

* Médico Especialista en patología, Instructor Asistente Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Hospital de San José, Bogotá D.C. Colombia.

** Residente II de patología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá D.C. Colombia.

*** Médico especialista en radiología, Clínica Infantil de Colsubsidio, Bogotá D.C. Colombia.

**** Médico especialista en patología, Hospital de San José, Instructor Asistente, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá D.C. Colombia.

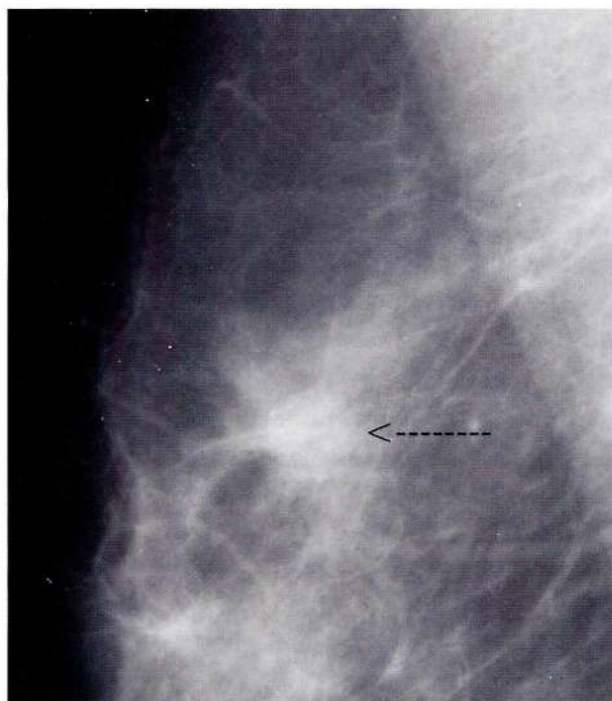


Figura 1. Opacidad redondeada por la presencia de un nódulo ubicado en el cuadrante superoexterno derecho, de contornos regulares, pero ligeramente lobulados, sin calcificaciones ni retracción, de carácter inespecífico.



Figura 2. Entre las x, se identifica nódulo sólido, ligeramente hipoeicoico de contornos regulares y microlobulados, sin sombra sónica, categoría BIRADS – IV, sospechoso de anormalidad.

se encuentran ocasionales casos descritos en la literatura mundial. Debido al carácter benigno de esta patología, su manejo es expectante con estricto seguimiento clínico e imagenológico. Sin embargo, se resalta que existen reportes de casos de carcinoma mamario asociado con granulomas de colesterol, por

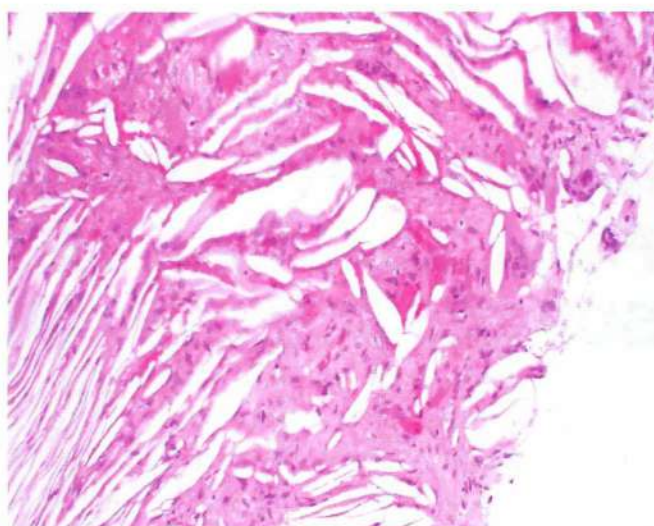


Figura 3. Presencia de granuloma de colesterol constituido por espículas de colesterol, histiocitos y células gigantes multinucleadas.

lo cual es de vital importancia el estudio histológico para establecer el diagnóstico final y así prevenir errores y cirugías innecesarias.

Conclusión

Con los datos expuestos se concluye que el granuloma de colesterol de la glándula mamaria es una rara patología benigna con características clínicas e imagenológicas que pueden ser indistinguibles de las encontradas en el carcinoma mamario, por lo cual se recomienda su confirmación histológica y seguimiento riguroso de las pacientes.

Lecturas recomendadas

- Furuhira C, Ohshima A, Shimada K, Kuroki S, Nakano K, Ishikawa M, Yamamoto H, Tanaka M. A case of breast cholesterol granuloma accompanied by cancer. *Breast Cancer*. 2004;11(2):210-3.
- Ishizaki M, Ohsumi S, Takashima S, Mandai K. Two cases of cholesterol granuloma of the breast. *Breast Cancer*. 2001;8(2):158-61.
- Osada T, Kitayama J, Nagawa H. Cholesterol granuloma of the breast mimicking carcinoma: report of a case. *Surg Today*. 2002;32(11):981-4.
- Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 9th ed. Philadelphia: Mosby; 2004.
- Rosen PP. Patología mamaria de Rosen. 2ª ed. [Caracas]: Amolca; 2005.

*Repertorio de antaño***AMPUTACIÓN INTERESCAPULO-TORÁXICA
PARA SARCOMA DE LA EXTREMIDAD
SUPERIOR DEL HUMERUS**

Curación rápida de la operación – Muerte por generalización del tumor cinco meses y medio después de la operación.

POR EL DOCTOR POMPILIO MARTÍNEZ De Bogotá

Tomado de la revista Repertorio de Medicina y Cirugía volumen II No. 1 octubre 15 de 1910

El 6 de agosto de 1909 ocupó la cama numero 32 en mi servicio de Clínica Quirúrgica Jorge Tuyo, natural de Funza, de 50 años de edad, de profesión agricultor y sin antecedentes patológicos de importancia.

El principio de su enfermedad actual la hace remontar á siete meses antes, en que comenzó a sentir dolores en el hombro derecho, dolores que al principio poco marcados, fueron aumentando de intensidad, y se hacían intolerables después del fuerte trabajo que estaba obligado á ejecutar durante el día. Al poco tiempo de la aparición de los dolores notó la tumefacción en el hombro y la dificultad de los movimientos en el miembro correspondiente. Desde hace algunas semanas los dolores han sido continuos, la impotencia funcional del brazo absoluta, el enflaquecimiento considerable, y últimamente el edema ha invadido el antebrazo y la mano.

El examen del enfermo el día de su entrada al Hospital hace ver un hombre profundamente enflaquecido y su aspecto revela grandes sufrimientos. Al descubrirlo, á primera vista se aprecia el contraste que forma la enorme tumefacción del hombro derecho con el aspecto enflaquecido y anguloso del izquierdo. El tumor, del tamaño de una cabeza de adulto, ocupa todo el muñón del hombro, pero mientras que hacia

atrás es un poco aplastado, hacia delante forma un relieve esférico, y el examen más detenido hace ver que la tumefacción ha invadido hacia arriba parte del hueso supraclavicular; hacia delante gran parte de la región pectoral y hacia abajo la axila.

La piel presenta numerosas arborisaciones vasculares sobretodo hacia la parte anterior, donde se nota muy adelgazada, pero en general no presenta adherencias y es móvil sobre el tumor. La consistencia de éste es por todas partes firme y duro, con excepción de la parte anterior, donde se nota cierta renitencia y casi fluctuación; los músculos pectorales y deltoides parecen endurecidos y adherentes al neoplasma. La palpación revela un aumento de la temperatura local comparativamente al lado sano, y en todo el miembro correspondiente existe un edema considerable que se extiende hasta la mano. Los movimientos espontáneos son excesivamente dolorosos y los provocados hacen ver que la movilidad de la articulación escapulohumoral ha desaparecido, puesto que el homoplato sigue al brazo en sus movimientos.

Respecto al estado general es de notarse el enflaquecimiento considerable y la fiebre vespéral; el examen de orina no suministra dato de importancia, pero el hígado parece un poco aumentado de volumen.

Fundándonos en muchos de los caracteres descritos, como son; el gran tamaño del tumor y su crecimiento rápido, las varicosidades de la piel, el aumento de temperatura local, los dolores intensos, etc. el diagnóstico de un tumor maligno se imponía y probablemente de un sarcoma, aunque nos quedaba la duda sobre su origen de implantación.

Propuesta la intervención quirúrgica y aceptada por el paciente, la amputación interescapulo-torácica fue practicada según la técnica descrita por Berger y Farabeuf. El enfermo acostado sobre el lado izquierdo, y con el hombro derecho sostenido sobre un cojín duro y enteramente al borde de la mesa, después de una anestesia clorofórmica sin accidente, procedimos á practicar el primer tiempo de la operación, es decir, resección de la mitad interna de la clavícula y la ligadura de la arteria y vena subclavias. Operación que practicábamos por primera vez; fue este primer tiempo el que nos presentó grandes dificultades, debidas á circunstancias especiales en el presente caso, pues el tumor, invadiendo en parte el hueco supraclavicular, la denudación y la sección de la clavícula son bastante difíciles. Descubierta y dividido el músculo subclavio, la arteria cervical transversa es cortada entre dos ligaduras, pero un espeso paquete de grasa y de ganglios infartados hace muy laboriosa la investigación de la arteria y vena subclavias que están profundamente situadas, de suerte que no sin gran dificultad se logró aislar estos vasos y terminar este primer tiempo de la operación seccionando los troncos del plejo braquial. Los otros tiempos de la operación, es decir, la talla de los colgajos anterior y posterior no presentan más dificultad de la ordinaria, bien que las secciones musculares de los pectorales hay que practicarlas lejos de sus inserciones externas. La hemostasis definitiva se termina colocando numerosas ligaduras, pero la pérdida de sangre es relativamente poca, á pesar de la enorme extensión de la herida operatoria. Se termina la operación dejando dos gruesos drenes en la parte inferior y aplicando una amplia curación antiséptica que comprime fuertemente la región.

El examen macroscópico de la pieza anatómica no parece dejar duda sobre la naturaleza sarcomatosa del tumor; éste no está rodeado de cápsula alguna y los músculos y tejidos ambientes han sido invadidos de una manera difusa; su corte presenta una coloración casi blanca; la consistencia es poco firme y algunos puntos se notan enteramente reblandecidos. El tumor, que se ha desarrollado sobre todo en la axila y en la parte anterior del muñón del hombro, parece tener como sitio de implantación el periostio de la extremidad superior del humerus.

La marcha postoperatoria es de las más simples; no hay shock, y solamente señalamos una ligera reacción febril durante tres ó cuatro días, debida á la supuración de algunos puntos de sutura, y que, por otra parte, cesa rápidamente. El estado general del enfermo mejora en poco tiempo; los dolores tan intensos que presentaba antes de la operación desaparecen, de tal suerte que puede dejar el Hospital, pero para volver á él tres meses después con los signos de una generalización del tumor, pues se notan tumefacciones en el dorso, en el hueco supraclavicular y en la región hepática. El enfermo muere en plena caquexia cancerosa cinco meses y medio después de la operación.

Nos hemos permitido presentar la anterior observación pues, por una parte, no tenemos conocimiento de que entre nosotros se haya practicado antes la desarticulación interescapulo-torácica, y por otra, nos parece ofrecer algún interés desde el punto de vista quirúrgico, pues no ha dejado de llamarnos la atención el que una mutilación tan considerable en un individuo caquético, con un desarrollo tan grande del neoplasma, no haya dado lugar á fenómenos de shock, que el paciente se haya restablecido rápidamente después de la operación presentando una benignidad operatoria en cierto modo comparable á la de una simple amputación.

Como dijimos antes, en esta operación hemos seguido la técnica del Profesor Berger, técnica que parece realizar las mejores condiciones, pues la ligadura

previa de la arteria y de la vena subclavias reduce el mínimum la pérdida de sangre, y además hemos tenido gran cuidado al cortar el plejo braquial de no distenderlo, pues á la tracción que se ejerce en ese caso sobre la medula se ha atribuido en gran parte el shock operatorio consecutivo.

En lo que se refiere á la benignidad ó gravedad de la operación en sí misma, y á la frecuencia de las reproducciones ó generalizaciones en los casos de tumores malignos, nos permitimos transcribir la opinión del Profesor Berger, tomada de la Revista de Cirugía de 1905. Según él, la amputación interes-cápulo-torácica cuando es practicada para tumores malignos que no pasan la extremidad superior del humerus es una operación poco grave, á menudo fácil y que sólo da una mortalidad de 3 á 4 por 100; por el contrario, es una operación peligrosa, difícil y con una mortalidad que se eleva á 25 por 100 cuando se trata de tumores malignos que han invadido las partes blandas del moñón del hombro, el homoplato ó la axila, pues en estos casos los cambios de relaciones debidas al desarrollo del tumor hacen difícil la hemostasis previa, por la ligadura de los vasos subclavios y axilares, que es lo que da seguridad á la amputación interes-cápulo-torácica.

Respecto á las reproducciones ó generalizaciones establece la misma diferencia, pues mientras que en los casos en que el tumor está limitado á la extremidad superior del humerus se observan solamente en una proporción de 30 á 40 por 100; en aquellas en que el tumor ha invadido las otras partes del moñón del hombro esta proporción se eleva hasta 70 por 100.

La supervivencia media de los operados la calcula en tres años; lo que constituye un resultado favorable si se tiene en cuenta que semejante mutilación no es aceptada por los enfermos sino en un período muy avanzado de la evolución del mal y á menudo en estado caquético.

Por último, la curación es posible, puesto que existen muchos casos operados después de 8, 10 y 15 años.

De estos datos parece resultar que en los casos de tumores malignos la amputación interes-cápulo-torácica presenta su principal indicación para aquellos en que la lesión está en cierto modo limitada á la extremidad superior del humerus, no solamente porque la operación es menos grave, sino desde el punto de vista de los resultados lejanos.

COMENTARIO

Jorge Alberto Ruiz Ruiz, MD*

Agradezco al doctor Darío Cadena R. la oportunidad que me da para comentar este interesante artículo escrito en 1909 por el profesor Pompilio Martínez. Al leerlo vino a mi memoria el doctor Eduardo Cubides Pardo, quien fuera jefe del servicio en el Hospital San Juan de Dios y mi profesor de Traumatología y Ortopedia; en 1956 tuve la oportunidad de asistirlo en una cirugía similar a la que describe el doctor Martínez en su artículo. Quedé sorprendido por la habilidad quirúrgica que debían desarrollar los cirujanos para resolver las dificultades que se presentaban en condiciones extremas. En la actualidad el diagnóstico oportuno de los osteosarcomas permite un tratamiento adecuado, sin embargo las grandes desarticulaciones siguen vigentes para los pacientes no diagnosticados o no tratados en forma oportuna. Las condiciones de la unidad quirúrgica, los avances del proceso de anestesia y el trabajo en equipo de los cirujanos con elementos adecuados, hacen más fácil la práctica de estas intervenciones.

* Médico Ortopedista. Secretario General de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud.