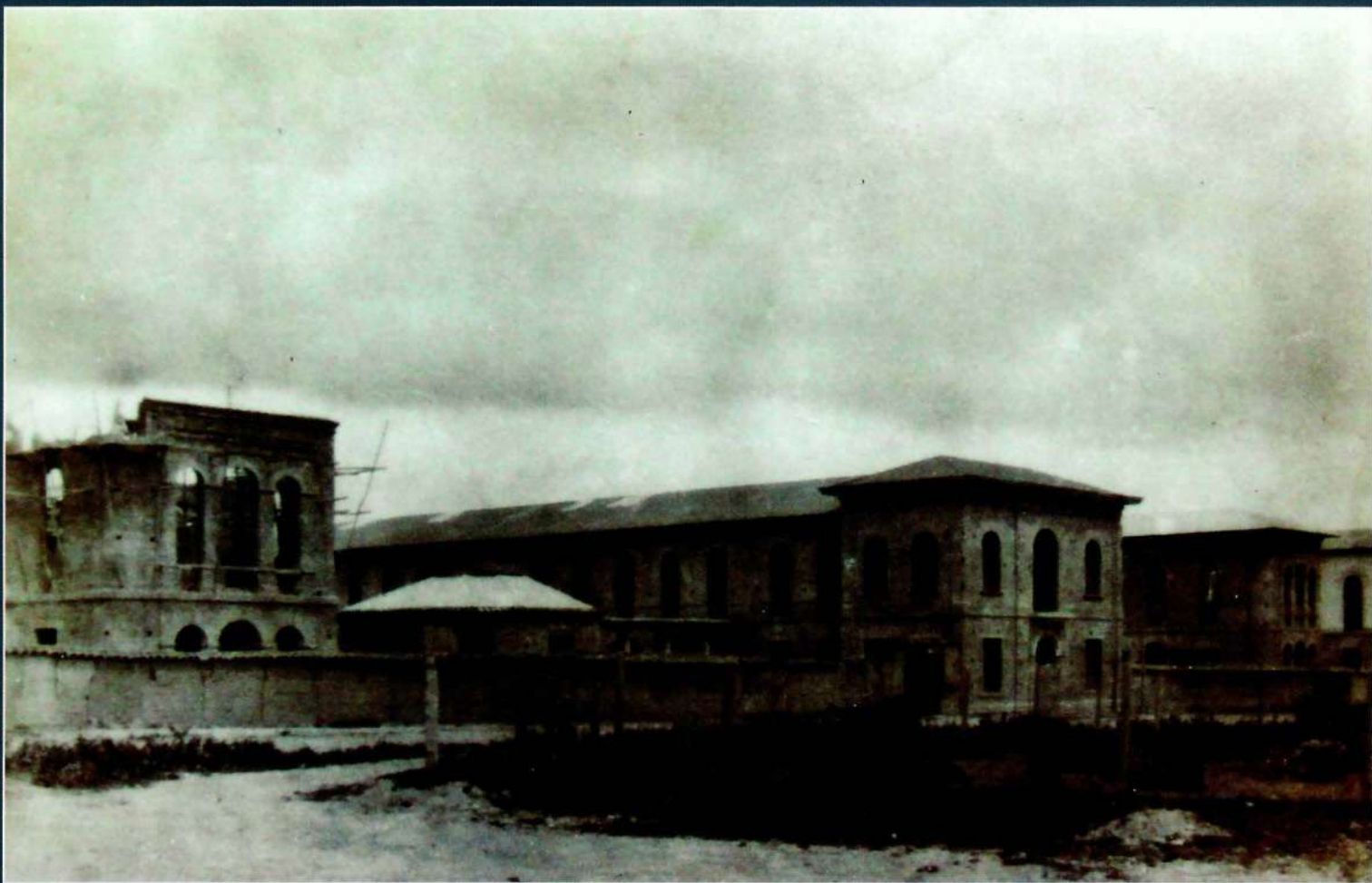


Repertorio



de Medicina y Cirugía

*Revista de la Sociedad de Cirugía de Bogotá - Hospital de San José,
Hospital Infantil Universitario de San José y Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud*



- Hormonas y migraña
- Heridas neoplásicas

REVISIÓN DE LAS COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS DEL EMBARAZO

Eduardo Palacios S. MD*

El embarazo, situación aceptada como normal, produce una serie de cambios en la mujer que conlleva a que varias entidades patológicas no solo neurológicas se manifiesten o se modifiquen. Es fácil suponer que si durante la gestación hay grandes cambios hormonales, lo más probable es que en ocasiones los acontecimientos anómalos les sean atribuidos.

En general la mujer cuando se embaraza tiene algún temor por la salud del futuro hijo, para nadie es extraño que muchas situaciones pueden llevar a malformaciones congénitas, por ejemplo las infecciones o aquellas de origen inmunológico, las enfermedades crónicas o degenerativas y en nuestro caso varias entidades neurológicas; y lo que es también grave y preocupa a muchas gestantes es lo relacionado con el empleo de medicamentos. ¿Hasta dónde puede llegar su toxicidad?

La mujer en edad fértil se pregunta entonces qué problemas puede traer el embarazo para ella o para su producto. El propósito principal de esta revisión es comentar de qué manera las entidades neurológicas más frecuentes pueden complicar el curso del embarazo, que patologías neurológicas solo se van a manifestar con la gestación y por último el problema que se le presenta al médico para recomendar algún medicamento dados los problemas teratogénicos bien conocidos de la mayoría de estos. ¿Cómo determinada patología neurológica influye en el embarazo o cómo el embarazo puede influir en esa patología?



Dos de las entidades observadas a menudo en clínica neurológica, las migrañas y la epilepsia, sirven de ejemplo para comentar los efectos teratogénicos de los medicamentos. En estas la evolución de la enfermedad puede tener un curso impredecible, algunas mejoran, las crisis pueden disminuir e inclusive no presentarse mientras otras pueden empeorar. Más de la mitad de las pacientes con migraña dicen mejorar durante el embarazo; en el caso de la epilepsia algunas crisis pueden agravarse, por ejemplo las de origen focal se hacen más frecuentes. Lo ideal es no ingerir medicamentos durante la gestación, todos son teratogénicos en mayor o menor grado y el ácido valproico se considera el que más, porque puede producir malformaciones congénitas mayores y posibilidad de trastornos cognitivos en la infancia. En las cefaleas el acetaminofén continúa considerándose el analgésico más seguro, pero hay otros que pueden emplearse según el periodo en que se encuentre la gestación. La esclerosis múltiple es una enfermedad frecuente en mujeres jóvenes, en edad fértil, por lo gene-

* La revista Repertorio de Medicina y Cirugía recibe con beneplácito la serie Complicaciones Neurológicas del Embarazo, realizado por el Servicio de Neurología del Hospital de San José, que aparecerá en los números correspondientes a 2015.

** Jefe del Servicio de Neurología, Hospital de San José. Miembro de la Sociedad de Cirugía de Bogotá. Profesor Titular, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

ral angustia de manera importante a la paciente las consecuencias que pueda traerle el embarazo. ¿Va a complicar su enfermedad? ¿O bien la enfermedad y los medicamentos que debe recibir van a afectarla o a producir un recién nacido con defectos? Se ha visto que esta afección disminuye en el último trimestre del embarazo y se intensifica después del parto. De otra parte el empleo, hasta el momento, de medicamentos es un reto para el médico, la mayoría son teratogénicos y el único considerado categoría B sin complicaciones es el acetato de glatiramer, una macromolécula que parece que no pasa la barrera placentaria y tampoco tiene problemas con la lactancia. En las entidades mencionadas antes, en especial la esclerosis múltiple, es muy importante mantener informada a la paciente en cuanto a los riesgos, sobretodo de los medicamentos.

Es posible que en las patologías anotadas los cambios importantes desde el punto de vista hormonal e inmunológico sean los responsables de la modificación durante el embarazo. Por ejemplo hay aumento de algunas hormonas como los estrógenos, la progesterona, la prolactina y los glucocorticoides, y posterior al parto hay una disminución súbita e importante de estas que producen alteraciones en el proceso inflamatorio y en el sistema inmune.

Otras entidades que se observan durante la gestación y en las cuales los cambios hormonales no son los responsables directos de las neuropatías periféricas, tal es el caso del síndrome del túnel del carpo que se manifiesta en el tercer trimestre del embarazo, es muy probable que se deba al edema por retención de líquidos lo que puede comprometer esta región anatómica y lleva a la compresión del nervio mediano. Debido a la compresión de otro nervio, en este caso el femorocutáneo, encontramos la meralgia parestésica. También en el tercer trimestre aparece la parálisis facial periférica hasta tres veces más frecuente que en las no embarazadas. Estas afecciones de buen pronóstico y tienen relación clara con el embarazo.

Entre las enfermedades musculares hay que mencionar la miastenia gravis, enfermedad inmunológica que cursa con periodos de debilidad muscular y remisión que empeora durante el embarazo y en ocasiones solo se presenta durante él. Importante mencionar los peligros para el recién nacido atribuibles a la miastenia y a los medicamentos que recibe la madre.

Vamos a dejar de lado en esta revisión lo relacionado con eclampsia y preeclampsia pero comentaremos sobre otras enfermedades de origen cerebrovascular y haremos especial énfasis en la trombosis de senos venosos, entidad que se observa cada día con mayor frecuencia y puede ser mortal. La ayuda de métodos diagnósticos como la resonancia nuclear magnética ha facilitado su diagnóstico para instaurar rápido el tratamiento indicado.

Para terminar, un repaso sobre los movimientos anormales durante el embarazo; la corea gravidarum que solo se presenta durante la gestación, aparece en el primer trimestre y desaparece al pasar la preñez, en los siguientes embarazos puede volver a presentarse, aunque no siempre. Otro movimiento anormal es el temblor postural bien sea de tipo hereditario o inducido por medicamentos simpaticomiméticos. El parkinsonismo y las distonías no son tan comunes.

La idea es revisar y profundizar los temas mencionados antes en una serie de publicaciones llamadas **Complicaciones Neurológicas del Embarazo**. Comentaremos también algunas entidades que no solo ocurren en embarazadas pero debidas también a cambios hormonales o inducidas por anticonceptivos o trastornos inmunológicos, como son algunos tipos de epilepsia (crisis catameniales) o algunas cefaleas en especial la migraña.

HORMONAS Y MIGRAÑA, UNA APROXIMACIÓN CLÍNICA

Leonardo Hernández.MD*, Karen Marín MD**

Resumen

La migraña es la cefalea primaria más frecuente en las mujeres y si se suman las diversas fluctuaciones hormonales en el transcurso de la vida, la prevalencia es hasta tres veces más que en los hombres. Varía según la edad sexual siendo muchas veces la menarquía el inicio de la misma, así como la presentación exclusiva o facilitada por el período menstrual, la posmenopausia o el verdadero reto, el embarazo. Cuando mujeres de diferentes edades y tipos de cefalea, consultan, es la experticia y la adecuada orientación clínica inicial las que pueden lograr un diagnóstico oportuno y acertado. La migraña es un dolor de cabeza en los servicios de urgencias, no solo por la complejidad de su manejo en las pacientes gestantes, sino por las pocas opciones terapéuticas disponibles que sean seguras más para el feto que para la madre. El médico se ve obligado a tomar decisiones terapéuticas acertadas, generando mejoría del cuadro clínico y confianza en su paciente. Abordamos entonces el dolor de cabeza migrañoso en las mujeres durante las diversas edades en que la fluctuación de hormonas sexuales genera este trastorno, desde los puntos de vista fisiopatológico, enfoque diagnóstico y principales opciones terapéuticas estudiadas hasta el momento.

Palabras clave: migraña, menstruación, embarazo, hormonas, tratamiento.

Abreviaturas: MG, migraña (s); ACV, accidente cerebrovascular.

HORMONES AND MIGRAINE - A CLINICAL APPROACH

Abstract

Migraine is the most common primary headache in women and fluctuating hormone levels during their lifetime is a contributing factor. It is three times more common in females than males. It varies according to sexual age and many times it begins with menarche, as well as may be affected exclusively or facilitated by menstrual cycles, menopause or pregnancy, constituting the actual challenge. When women of various ages and types of headache consult, expertise ensures a timely and accurate diagnosis. Migraine is a nuisance in the emergency services, not only due to the complexity of its management in pregnant women, but for the few available therapeutic options which are safer for the unborn baby than for the mother. The physician must determine appropriate therapies, achieving improvement and gaining patient's confidence. We approach migraine in women during different ages in which sexual hormone fluctuation is a contributing factor from a pathophysiologic and diagnostic point of view, and current major therapeutic options evaluated to date.

Key words: migraine, menstruation, pregnancy, hormones, treatment

Fecha recibido: febrero 2 de 2015 - Fecha aceptado: febrero 24 de 2015

* Coordinador Académico de Neurología. Hospital de San José. Instructor Asistente, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

** Residente III de Neurología. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

Fisiopatología

La migraña es tres veces más frecuente en las mujeres¹ y la mayoría se quejan de intensificación de sus ataques durante el período menstrual o perimenstrual. Es entonces cuando en forma precisa debe clasificarse este padecimiento con el ánimo de entender si es exclusivo de presentación menstrual o precipitada por el mismo.

Durante el ciclo menstrual hay una fluctuación hormonal fisiológica que parece desencadenar un estímulo suficiente para generar un ataque de MG², el cual tiene más probabilidades de ocurrir durante las fases folicular y lútea temprana, cuando los niveles de estrógeno caen o son bajos^{3,4}, por lo que el mantenimiento de los mismos evita su aparición como sucede en las mujeres que toman anticonceptivos orales combinados, quienes experimentan el ataque a la semana de terminar los 21 días de píldoras, o durante el embarazo cuando los niveles de estrógeno aumentan en forma gradual y hay mejoría del dolor, o en la posmenopausia cuando los niveles permanecen bajos y no hay fluctuación hormonal.⁵⁻⁸

Por otro lado, el estrógeno altera la expresión de genes que codifican para las proteínas que median el dolor⁹, aumentando la producción de péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) que es bien conocido por estar implicado en la modulación del dolor en el núcleo caudal del trigémino, así como un aumento en la producción de óxido nítrico a través de la activación de los receptores de estrógeno (ER- α), que ha demostrado promover la producción de mediadores proinflamatorios y activar los aferentes trigeminales.¹⁰⁻¹²

Se ha sugerido que la mejoría podría también estar relacionada con cambios en el metabolismo de la serotonina y un aumento de las concentraciones de endorfinas durante los últimos dos trimestres del embarazo.¹³ Además las pacientes con MG tienen niveles de serotonina más bajos entre ataques¹⁴ y se conoce que su síntesis está influenciada por las hormonas ováricas.¹⁵ El estradiol y la progesterona podrían tener efectos opuestos sobre los neurotransmisores, el primero aumenta la actividad del receptor

de glutamato NMDA, mientras que la progesterona aumenta la conductancia de cloruro mediada por el GABA, lo que parece tener un papel en la susceptibilidad a la MG.¹⁶

La activación de los mastocitos duros durante el ciclo se ha demostrado implicada en la génesis de la MG y este efecto fue abolido con la esplenectomía, lo que sugiere una relación de los estrógenos con las células cebadas del bazo, lo que podría explicar de alguna manera la mayor frecuencia de MG en las mujeres, así como las fluctuaciones en el dolor de cabeza durante el ciclo menstrual.^{17,18}

Otros mecanismos que podrían estar envueltos se relacionan con la dopamina y los opioides para la MG menstrual, incluyendo la reducción de las concentraciones de beta-hidroxi-lasa dopamina en el suero¹⁹, la disfunción del control de opioides del eje hipotálamo-pituitario-adrenal²⁰ y la reducción de los niveles de magnesio.²¹

Diagnóstico

El ámbito internacional acepta la clasificación de la IHSD (*International Headache Society Definitions*) cuya última actualización se realizó en 2013 y establece los criterios diagnósticos en el mundo de la neurología del dolor de cabeza, ya que se cumplen en cerca de 60% de los casos.²² Hay que conocer, entender e interpretar en forma adecuada los criterios de MG con y sin aura antes de pasar a los relacionados con las fluctuaciones hormonales, pues estos son la base de la pirámide diagnóstica.

Migraña sin aura

- A. Al menos cinco ataques que cumplan los criterios B y D.
- B. Duración de los ataques de cefalea de 4 a 72 horas (no tratada o tratada sin éxito).
- C. Cefalea que tenga por lo menos dos de las siguientes características: 1) localización unilateral; 2) pulsátil; 3) dolor de moderada a severa intensidad

y 4) empeora con la actividad física (caminar o subir escaleras).

- D. Durante la cefalea al menos una de las siguientes características: 1) náusea y/o vómito y 2) fono y fotofobia.
- E. No se explica mejor por otro diagnóstico de la IHSD-3.

Migraña con aura

- A. Al menos dos ataques que cumplan los criterios B y C.
- B. Uno o más de los siguientes síntomas de aura que sean por completo reversibles: 1) visual; 2) sensorial; 3) discurso o lenguaje; 4) motor; 5) tallo cerebral y 6) retina
- C. Al menos dos de las siguientes cuatro características: 1) al menos un síntoma de aura que se extienda en forma gradual por más de cinco minutos y/o dos o más síntomas que pueden ocurrir de manera sucesiva; 2) cada síntoma individual de aura dura entre 5 y 60 minutos; 3) al menos uno de los síntomas de aura es unilateral y 4) el aura está acompañada o seguida dentro de los siguientes 60 minutos por cefalea.
- D. No se explica mejor por otro diagnóstico ICHD-3 y el ataque isquémico transitorio ha sido excluido.
- E. Una vez estudiados y comprendidos estos criterios, se proponen los relacionados con los cambios hormonales de la siguiente manera.

Migraña menstrual pura sin aura

- A. Ataque durante la menstruación que cumpla con los criterios de MG sin aura y el siguiente criterio B.
- B. Registro con evidencia documentada y prospectiva de al menos tres ciclos consecutivos que confirmen como los ataques se producen solo en el día -2 a +3 de menstruación en al menos dos de tres ciclos menstruales y en ningún otro momento del ciclo.

Se estima que tienen verdadera MG menstrual el 7% de las mujeres con MG y 11% de aquellas que la de-

sarrollan al inicio de la menarquia²³, que son las más propensas a relacionarlas con la menstruación.²⁴

Migraña con aura relacionada con la menstruación

- A. Ataques en una mujer que está menstruando que cumpla los criterios de migraña sin aura y el siguiente criterio B.
- B. Registro de evidencia documentada y prospectiva de al menos tres ciclos consecutivos que confirmen como los ataques se producen solo el día -2 a +3 de la menstruación en al menos dos de tres ciclos menstruales y además en otros momentos del ciclo.

La MG asociada con la menstruación puede ocurrir sola o como parte del síndrome premenstrual (trastorno disfórico de la fase lútea tardía). Aquellas con síndrome premenstrual son más susceptibles a los dolores de cabeza severos no migrañosos tanto durante la fase premenstrual como en todo el ciclo menstrual.²⁵ La MG que aparece por primera vez durante el embarazo (una ocurrencia poco frecuente) o es inducida por la ingesta de anticonceptivos orales (altos niveles de estrógeno) es a menudo la que cursa con aura.

Migraña no menstrual sin aura

- A. Ataques durante la menstruación que cumpla los criterios de migraña sin aura y el B siguiente.
- B. Los ataques no cumplen con los criterios para MG menstrual pura sin aura o sin aura relacionada con la menstruación.

La importancia de distinguir entre MG menstrual pura sin aura y la sin aura relacionada con la menstruación radica en la eficacia de la profilaxis hormonal en esta última. La MG menstrual ocurre en o entre los días -2 a +3 del ciclo menstrual y en ningún otro momento.^{26,27}

Epidemiología

El embarazo puede cambiar el patrón de una MG establecida y entre 50% y 90% puede mejorar e in-

cluso desaparecer durante el mismo, sobre todo en el segundo y tercer trimestres²⁸⁻³⁰, y en especial cuando se relaciona con la menstruación³¹, pero 20% de las pacientes con MG no tienen ningún cambio en el patrón de dolor de cabeza y 10% tienen su primer ataque durante el embarazo.^{28,32}

Sólo de 4% a 8% de las migrañosas empeoran durante el embarazo, sobre todo en las que tienen MG con aura. La lactancia materna parece ejercer un efecto profiláctico en el período posparto³³, mientras que la alimentación con biberón se asocia con un retorno acelerado de los síntomas.²⁹ Es posible que la MG pueda aumentar en frecuencia e intensidad en los períodos pre y perimenopáusicos³⁴ debido a la secreción errática de estrógenos en esos momentos.³⁵ Después de la menopausia, cuando los niveles de hormonas sexuales se estabilizan, la mayoría experimentan una mejoría.³⁶

El uso de la terapia de reemplazo hormonal por vía oral puede exacerbar la MG³⁷, tal vez debido a los niveles de absorción y del plasma impredecibles.³⁸ Sin embargo, en un análisis multivariado de 18.221 posmenopáusicas tratadas con terapia hormonal, la dosis intermedia de estrógeno de 0.625 mg/día se asoció con una reducción de la frecuencia de cefalea en comparación con dosis más altas o más bajas.³⁹ En contraste con la terapia oral, la transdérmica de sustitución hormonal no parece exacerbar la MG y puede incluso tener efectos preventivos^{40,41}, de nuevo es posible por la absorción más estable y menos fluctuación en los niveles plasmáticos hormonales.

Pronóstico y complicaciones

El riesgo de ACV es seis veces mayor para la MG con aura⁴² que la sin aura. En un estudio, las MG se asociaron con un mayor riesgo de ACV isquémico (OR, 3,54 para todas las MG 3,81 para aquellas con aura y 2,97 sin aura), pero no de ACV hemorrágico (OR, 1,1).^{43,44}

Debido a que la prevalencia de ACV en mujeres jóvenes es baja, el riesgo en jóvenes migrañosas también sigue siendo baja (17/100.000 a 19/100.000 mujeres por año) en ausencia de otros factores de riesgo. Un estudio epidemiológico a gran escala de los Países

Bajos mostró que las pacientes con MG en especial aquellas con MG con aura, tenían un perfil de riesgo cardiovascular menos favorable en comparación con los controles.⁴⁵

Como estos estudios clínicos han sido apoyados mediante neuroimágenes, se ha visto que los pacientes con MG tenían mayor prevalencia de infartos cerebelosos silenciosos en comparación con los controles de la misma edad y sexo.⁴⁶ También se asoció con un aumento de lesiones profundas de la sustancia blanca en las mujeres pero no en hombres.

Los anticonceptivos orales con 50 mcg o más de estrógeno aumentan el riesgo de ACV isquémico en mujeres jóvenes más de doce veces en casos con aura.^{42,47} El riesgo relativo promedio, en comparación con las no usuarias es de 4.1; con dosis bajas de anticonceptivos orales el riesgo es menor y en algunos estudios no hay diferencia significativa.⁴⁸ Se sabe que estos medicamentos son un factor de riesgo para la trombosis venosa cerebral⁴⁹; también hay un leve aumento del riesgo de hemorragia subaracnoidea.⁵⁰ La asociación de ACV con el uso de triptanes no se ha encontrado hasta el momento.⁵¹ En cualquier caso, estos deben usarse con precaución, tomando en cuenta los riesgos cardio y cerebrovasculares individuales.

La decisión de prescribir anticonceptivos orales a una migrañosa debe ser individualizada y la relación riesgo/beneficio considerada. La mayoría de las mujeres jóvenes con MG sin aura pueden tomar dosis bajas (35 mcg o menos de etinil estradiol diarios) combinados en forma segura a menos que tengan otros factores de riesgo vascular. Un aura de nueva aparición o un cambio dramático en una establecida obliga a retirar los anticonceptivos orales que contienen estrógenos⁴² y se deben ofrecer métodos no estrogénicos. Las pacientes deben ser advertidas de abstenerse o dejar de fumar.

La MG en sí no aumenta el riesgo de dar a luz a niños con deformidades^{52,53}, no difieren en la prevalencia de abortos involuntarios, toxemia, anomalías congénitas o nacidos muertos.⁵⁴ Sin embargo, en un estudio italiano de control de caso las embarazadas que tenían preeclampsia eran más propensas a reportar una historia de

MG sin aura que las mujeres control con embarazos sin complicaciones.⁵⁵ La mejoría es más común en MG menstrual que en la no menstrual. En quienes la MG comenzó en la menarquia tienen una tasa de remisión más alta que cuando los dolores de cabeza aparecieron en otros momentos.

Después de la menopausia cuando los niveles de hormonas sexuales se estabilizan, la mayoría mejoran la MG y cuando es fisiológica experimentan una evolución más favorable que si la menopausia es quirúrgica.⁵ Si la MG empeora con la terapia de reemplazo hormonal convencional, los moduladores selectivos del receptor de estrógeno pueden ser apropiados con el raloxifeno que ha demostrado aumento de la densidad mineral ósea y reducción del colesterol total y las lipoproteínas de baja densidad, sin estimular el endometrio.⁵⁶

Tratamiento

Migraña menstrual: la profilaxis solo es posible en pacientes con ciclos regulares y se inicia tres días antes de cada menstruación, durante la misma e incluso en algunos casos hasta tres días después. De los medicamentos más utilizados está el naproxeno en dosis de 500 mg cada 12/h y se recomienda probar varios AINES hasta encontrar el más eficaz para cada paciente. Los derivados de la ergotamina son apropiados como profilaxis si se administran en los días anteriores a la menstruación, previa exclusión de los riesgos cardiovasculares. No hay estudios que demuestren la eficacia del tratamiento profiláctico con triptanes por vía oral cada ocho o doce horas en MG menstrual.

La profilaxis hormonal se utiliza cuando han fallado otras terapias y puede usarse cuando no hay contraindicaciones para el tratamiento con estrógenos como en MG con aura, diabetes, hipertensión arterial o tabaquismo. El efecto terapéutico se logra al mantener las concentraciones de estrógenos a lo largo del ciclo con la administración de ACO en dosis bajas de estrógenos (30 o 50 µg) asociado o no con progesterona. Al comienzo se toman durante tres semanas y se suspenden durante una para que se produzca la menstruación. Si persiste la MG menstrual durante la semana que se

interrumpe la píldora, se pueden administrar los ACO en forma ininterrumpida durante tres o cuatro meses.⁴²

Embarazo

La mayoría de los dolores de cabeza que ocurren durante el embarazo son cefaleas primarias en especial MG y tipo tensión. El uso de medicamentos puede aumentar el riesgo de abortos espontáneos, anomalías del crecimiento fetal, complicaciones perinatales y teratogenicidad, efectos adversos que dependen del medicamento usado en relación con los periodos de desarrollo. La FDA (*Food and Drugs Administration System*) clasifica a los medicamentos usados en el embarazo en cinco categorías, con el fin de brindar una orientación terapéutica; **A)** estudios controlados en humanos no muestran ningún riesgo; **B)** sin evidencia de riesgo en los seres humanos, pero no hay estudios controlados en humanos; **C)** no se han descartado riesgos para los seres humanos; **D)** evidencia positiva de riesgo de estudios en humanos y/o animales; y **X)** está contraindicado en el embarazo.⁵⁷ Por otro lado existe otro sistema de categorización para evaluar la seguridad de los medicamentos durante el embarazo llamado TERIS (*The Teratogen Information System*) orientado a indicar riesgo alto, moderado, leve, mínimo y ningún riesgo.⁵⁸

En el tratamiento agudo de los ataques de MG es necesario hacer un abordaje individual, comenzando con descanso y medidas térmicas, evitando los desencadenantes. Ante los dolores de cabeza que no responden a las medidas no farmacológicas, están indicados los medicamentos sintomáticos como AINES y acetaminofén (solo o con codeína). Los opioides pueden producir adicción materna y neonatal, y su uso durante largos períodos y en dosis elevadas está contraindicado. La administración regular de analgésicos opiáceos o no tres o más días a la semana durante al menos seis semanas, genera que el dolor de cabeza empeore y se torne refractario al tratamiento. El uso crónico diario de opioides durante los últimos trimestres del embarazo se cuestiona debido a los riesgos de mortalidad fetal y parto prematuro.⁵⁹ Dentro de los medicamentos disponibles para el manejo agudo del dolor se encuentra la aspirina que en dosis intermitentes bajas no tiene

riesgo teratogénico significativo, aunque en dosis grandes se han asociado con hemorragias materno fetales.

Los antiinflamatorios no esteroideos AINES se pueden tomar para el dolor durante el primer trimestre del embarazo, pero la exposición temprana se ha asociado con abortos.⁶⁰ Su uso debe limitarse después de la semana 32, ya que algunos AINES pueden cerrar el ductus arterioso fetal.^{58,61,62} Para evitar lo anterior, como alternativa se encuentra el acetaminofén que no tiene los efectos adversos anteriores. En Estados Unidos se encuentra restringido el uso de AINES solo para el tercer trimestre del embarazo, aunque en algunos países europeos lo hacen desde el segundo.⁶³

La cafeína puede ser una terapia adyuvante útil para aumentar el efecto analgésico del acetaminofén y está clasificada por la FDA en la categoría B. En un estudio la adición de 100 mg de cafeína al analgésico incrementó en 1,5 veces el número de personas sin dolor en MG sin aura.⁶⁴ Se prefieren los productos que combinan acetaminofén y cafeína sólo durante el embarazo. Por otra parte, las pacientes pueden complementar el tratamiento analgésico con acetaminofén adicionando una bebida que contenga cafeína, como por ejemplo un café expresso de dos onzas que posee 100 mg de cafeína. En una revisión reciente de la literatura no se identificó aumento del riesgo de malformación asociado con la exposición a cafeína materna.⁶⁵

Otro gran estudio epidemiológico evaluó el consumo de cafeína materna en 4.196 bebés con malformaciones cardiovasculares y 3.957 niños sanos, controlando la exposición a nicotina, alcohol, medicamentos vasoactivos y suplementos de ácido fólico. No hay asociaciones positivas significativas identificadas entre el consumo de cafeína materna y el riesgo de malformación cardiovascular en los bebés expuestos.⁶⁶ Los inhibidores más potentes de la síntesis de prostaglandinas, tales como salicilatos e indometacina, deben evitarse en lo posible durante el embarazo y desde luego en el último trimestre.

En cuanto a los barbitúricos y las benzodiazepinas su uso debe limitarse como también en mayor medida la ergotamina y la dihidroergotamina que se encuentran

dentro de la categoría X y aunque tienen un efecto oxitócico débil es mejor evitar cualquier complicación natural del embarazo que podría estar atribuida a su uso, ya que se ha descrito parto pretérmino asociado.^{67,68} Todos los triptanes se categorizan por la FDA como clase C en el embarazo, que significa que “la seguridad en el embarazo humano no ha sido determinada” y que “los potenciales beneficios deben justificar los potenciales riesgos”. Los triptanes es mejor evitarlos, aunque esta creencia ha sido controvertida.⁶⁸

Los corticosteroides se pueden utilizar de vez en cuando (algunos sugieren limitar su uso durante el primer trimestre). Es una manera eficaz de manejar el estado migrañoso durante el embarazo, así como el uso de sulfato de magnesio intravenoso (categoría B) que en dosis de dos gramos ha demostrado ser efectivo en el manejo de dolor agudo.^{1,6,10} Otra opción es la lidocaína en solución nasal al 4% (categoría B) aplicando 0.5 a 1 ml por la fosa nasal del lado del dolor de cabeza. Se puede repetir dos minutos después si es necesario.^{69,70}

Para el manejo sintomático de las náuseas se puede usar solución de carbohidratos fosforilados (emetrol, una solución oral que contiene cantidades equilibradas de fructosa y glucosa con ácido ortofosfórico) o succinato de doxilamina y vitamina B6 (piridoxina). Las náuseas persistentes pueden requerir inyecciones o supositorios tales como clorpromazina, proclorperazina o prometazina, disponibles por vía oral, parenteral y en forma de supositorio. Las dos últimas se utilizan con frecuencia en países europeos en supositorios.

En agudos ataques severos de MG se debe iniciar el manejo en forma agresiva. Como primera medida garantizar una adecuada hidratación con líquidos y luego administrar metoclopramida 10 mg IV para controlar tanto las náuseas y el dolor de cabeza, o bien ondansetron siendo el de elección por mayor seguridad y mejor tolerancia (categoría B) en el embarazo en dosis de 4 a 8 mg IV en 2 o 3 minutos.⁵⁸ Los opioides intravenosos como hidromorfona 0-5-1 mg en 2 a 3 minutos y tramadol 100 mg IM (categoría C) también son útiles.

Dentro de la terapia de rescate juegan un papel importante los opiodes, ya que los triptanes y la dihidroergotamina están restringidos en embarazadas; estos deben usarse en forma cautelosa e individualizando cada paciente.⁷¹ La realización de bloqueos con lidocaína y dexametasona en puntos gatillo y bloqueos del nervio occipital, pueden ser eficaces durante el embarazo. Como norma general, durante la preñez deben evitarse los tratamientos profilácticos. En los casos estrictamente necesarios, los betabloqueadores son los fármacos más seguros, en especial el propanolol y el labetalol, suspendiendo su administración dos semanas antes del parto. El verapamilo parece ser un fármaco seguro durante el segundo y el tercer trimestre.

Es importante considerar la opción de manejo preventivo cuando se presentan tres o cuatro ataques al mes que son incapacitantes o sin respuesta a la terapia sintomática, ya que puede ocasionar deshidratación y agresión fetal. Los betabloqueadores como el propanolol se pueden usar, pero tiene efectos adversos como retardo en el crecimiento intrauterino y oligohidramnios.⁷² Dentro de los medicamentos para el manejo preventivo de la MG en el embarazo, teniendo en cuenta el riesgo y las comorbilidades que requieran estricto manejo farmacológico, se encuentran los antidepresivos tricíclicos como amitriptilina (categoría C), otros del tipo de inhibidores de la recaptación de serotonina como citalopram, duloxetina, fluoxetina, venlafaxina (categoría C) exceptuando la sertralina (categoría B) y por último los antiepilépticos gabapentin y topiramato (categoría C) excepto el ácido valproico (categoría D, evidencia positiva de riesgo en humanos). Los anticonvulsivantes son teratogénicos potenciales y tienen efectos leves en las funciones cognitivas de las gestantes y grados variables de sedación.⁷³

Los suplementos naturales como el magnesio (100 a 400 mg día) y la vitamina B2 han demostrado beneficio en los estudios doble ciego para la profilaxis de la MG y se pueden utilizar cuando sea necesario. La riboflavina 400 mg/día es eficaz en el manejo preventivo de MG con aura pero tiene un inicio de acción lento y su efecto máximo sobre la frecuencia de los ataques se produce después de tres meses de tratamiento. Se considera el fármaco de primera elección en pacientes

con una frecuencia por debajo de cuatro a cinco ataques al mes y no en forma severa. Se desconocen los efectos teratogénicos de la riboflavina.⁷⁴

Otras opciones no farmacológicas incluyen *biofeedback*, (técnicas de retroalimentación) terapia física, acupuntura, yoga, higiene del sueño y evitar los desencadenantes identificados por cada paciente como estrés, bebidas, ayuno, alcohol, olores fuertes, etc.^{57,75} Las migrañas cesan en el segundo y tercer trimestre del embarazo, en dos tercios de las mujeres. Si se demuestra que los agentes utilizados en el tratamiento son perjudiciales para el feto, se debe suspender la medicación tan pronto como sea posible.⁶⁷

Menopausia

El reemplazo hormonal es el tratamiento de elección en las mujeres migrañosas perimenopáusicas y su objetivo es mantener niveles bajos sostenidos de estrógeno. Muchas reportan grados variables de mejoría clínica, mientras otras no ven modificación en la misma o sufren un empeoramiento en especial si la MG es con aura.

Los estrógenos se pueden administrar por vía oral, transdérmica o vaginal y deben asociarse con progestágenos para reducir el riesgo de cáncer de endometrio. Siempre debe utilizarse la dosis mínima eficaz. La clonidina (75 mcg/día) es una interesante opción terapéutica en mujeres menopáusicas migrañosas y previene algunos síntomas atribuidos al descenso de estrógenos. Esta revisión referencia medicamentos y medidas terapéuticas que se disponen durante la menstruación, embarazo y menopausia, su elección debe ser individualizada para cada etapa y decidida en conjunto con la paciente.

Referencias

1. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine--current understanding and treatment. *N Engl J Med.* 2002; 346(4):257-70.
2. Nagel-Leiby S, Welch KM, Grunfeld S, D'Andrea G. Ovarian steroid levels in migraine with and without aura. *Cephalalgia* 1990; 10(3):147-52.

3. Somerville BW. The role of progesterone in menstrual migraine. *Neurology*. 1971; 21(8):853-9.
4. MacGregor EA, Frith A, Ellis J, Aspinall L, Hackshaw A. Incidence of migraine relative to menstrual cycle phases of rising and falling estrogen. *Neurology*. 2006; 67(12):2154-8.
5. MacGregor EA. M Menstruation, sex hormones, and migraine. *Neurol Clin*. 1997; 15(1):125-41.
6. Somerville BW. Estrogen-withdrawal migraine. II. Attempted prophylaxis by continuous estradiol administration. *Neurology*. 1975; 25(3):245-50.
7. Somerville BW. Estrogen-withdrawal migraine. I. Duration of exposure required and attempted prophylaxis by premenstrual estrogen administration. *Neurology*. 1975; 25(3):239-44.
8. Somerville BW. The role of estradiol withdrawal in the etiology of menstrual migraine. *Neurology*. 1972; 22(4):355-65.
9. Puri V, Puri S, Svojanovsky SR, Mathur S, Macgregor RR, Klein RM, et al. Effects of oestrogen on trigeminal ganglia in culture: implications for hormonal effects on migraine. *Cephalalgia*. 2006; 26(1):33-42.
10. Martin V, Behbehani M. Fos expression of trigeminal nucleus caudalis neurons after dural activation during different states of the rat estrous cycle [abstract]. *Headache*. 2005; 45:788.
11. Gangula PR, Zhao H, Wimalawansa SJ, Supowit SC, DiPette DJ, Yallampalli C. Pregnancy and steroid hormones enhance the systemic and regional hemodynamic effects of calcitonin gene-related peptide in rats. *Biol Reprod*. 2001; 64(6):1776-83.
12. Kim GM, Jin KS, Chung CS. Differential effects of corticosteroids on the expression of cyclooxygenase-2, tumour necrosis factor-alpha and matrix metalloproteinase-9 in an animal model of migraine. *Cephalalgia*. 2008; 28(11):1179-87.
13. Sicuteri F. Opioids, pregnancy and the disappearance of headache. *Headache*. 1980; 20(4):220-1.
14. Sakai Y, Dobson C, Diksic M, Aube M, Hamel E. Sumatriptan normalizes the migraine attack-related increase in brain serotonin synthesis. *Neurology*. 2008; 70(6):431-9.
15. Bethea CL, Lu NZ, Gundlach C, Streicher JM. Diverse actions of ovarian steroids in the serotonin neural system. *Front Neuroendocrinol*. 2002; 23(1):41-100.
16. Finocchi C, Ferrari M. Female reproductive steroids and neuronal excitability. *Neurol Sci*. 2011; 32 Suppl 1:S31-5.
17. Theoharis TC, Donelan J, Kandere-Grzybowska K, Konstantinidou A. The role of mast cells in migraine pathophysiology. *Brain Res Brain Res Rev*. 2005; 49(1):65-76.
18. Boes T, Levy D. Influence of sex, estrous cycle and estrogen on intracranial dural mast cells. *Cephalalgia*. 2012; 32(12):924-31.
19. Magos A, Brincat M, Zilkha KJ, Studd JW. Serum dopamine beta-hydroxylase activity in menstrual migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1985; 48(4):328-31.
20. Facchinetti F, Martignoni E, Fioroni L, Sances G, Genazzani AR. Opioid control of the hypothalamus-pituitary adrenal axis cyclically fails in menstrual migraine. *Cephalalgia*. 1990; 10(1):51-6.
21. Facchinetti F, Sances G, Borella P, Genazzani AR, Nappi G. Magnesium prophylaxis of menstrual migraine: effects on intracellular magnesium. *Headache*. 1991; 31(5):298-301.
22. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders. 3rd ed. (beta version). *Cephalalgia*. 2013; 33(9):629-808.
23. Granella F, Sances G, Allais G, Nappi RE, Tirelli A, Benedetto C, et al. Characteristics of menstrual and nonmenstrual attacks in women with menstrually related migraine referred to headache centres. *Cephalalgia*. 2004; 24(9):707-16.
24. Boyle CA. Management of menstrual migraine. *Neurology*. 1999; 53(4 Suppl 1):S14-8.
25. Keenan PA, Lindamer LA. Non-migraine headache across the menstrual cycle in women with and without premenstrual syndrome. *Cephalalgia*. 1992; 12(6):356-9; discussion 339.
26. MacGregor EA, Chia H, Vohrah RC, Wilkinson M. Migraine and menstruation: a pilot study. *Cephalalgia*. 1990; 10(6):305-10.
27. MacGregor EA, Igarashi H, Wilkinson M. Headaches and hormones: subjective versus objective assessment. *Headache Q*. 1997 b;8:126-36.
28. Maggioni F, Alessi C, Maggino T, Zanchin G. Headache during pregnancy. *Cephalalgia*. 1997; 17(7):765-9.
29. Sances G, Granella F, Nappi RE, Fignon A, Ghiotto N, Polatti F et al. Course of migraine during pregnancy and postpartum prospective study. *Cephalalgia*. 2003; 23(3):197-205.
30. Bousser MG. Estrogens, migraine, and stroke. *Stroke*. 2004; 35(11 Suppl 1):2652-6.
31. Melhado E, Maciel JA Jr, Guerreiro CA. Headaches during pregnancy in women with a prior history of menstrual headaches. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005; 63(4):934-40.
32. MacGregor EA. Menstruation, sex hormones, and migraine. *Neurol Clin*. 1997; 15(1):125-41.
33. Wall VR. Breastfeeding and migraine headaches. *J Hum Lact*. 1992; 8(4):209-12.
34. Meriggiola MC, Nanni M, Bachiocco V, Vodo S, Aloisi AM. Menopause affects pain depending on pain type and characteristics. *Menopause*. 2012; 19(5):517-23.
35. Fettes I. Migraine in the menopause. *Neurology*. 1999; 53(4 Suppl 1):S29-33.
36. Neri I, Granella F, Nappi R, Manzoni GC, Facchinetti F, Genazzani AR. Characteristics of headache at menopause: a clinico-epidemiologic study. *Maturitas*. 1993; 17(1):31-7.
37. Mueller L. Predictability of exogenous hormone effect on subgroups of migraineurs. *Headache*. 2000; 40(3):189-93.
38. Greendale GA, Reboussin BA, Hogan P, et al. Symptom relief and side effects of postmenopausal hormones: results from the postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial. *Obstet Gynecol*. 1998; 92(6):982-8.
39. Misakian AL, Langer RD, Bensenor IM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Rexrode KM. Postmenopausal hormone therapy and migraine headache. *J Womens Health (Larchmt)*. 2003; 12(10):1027-36.
40. Martin VT, Behbehani M. Ovarian hormones and migraine headache: understanding mechanisms and pathogenesis, part 1. *Headache*. 2006; 46(1):3-23.
41. Martin VT, Behbehani M. Ovarian hormones and migraine headache: understanding mechanisms and pathogenesis, part 2. *Headache*. 2006; 46(3):365-86.
42. Becker WJ. Use of oral contraceptives in patients with migraine. *Neurology*. 1999; 53(4 Suppl 1):S19-25.
43. Kurth T1, Slomke MA, Kase CS, Cook NR, Lee IM, Gaziano JM, et al. Migraine, headache, and the risk of stroke in women: a prospective study. *Neurology*. 2005; 64(6):1020-6.
44. Katsarava Z, Rabe K, Diener HC. From migraine to stroke. *Intern Emerg Med*. 2008; 3 Suppl 1:S9-16.
45. Scher AI, Terwindt GM, Picavet HS, Verschuren WM, Ferrari MD, Launer LJ. Cardiovascular risk factors and migraine: the GEM population-based study. *Neurology*. 2005; 64(4):614-20.
46. Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PA, Bakkers JT, Terwindt GM, Ferrari MD, et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA*. 2004; 291(4):427-34.
47. World Health Organization. Ischemic stroke and combined oral contraceptives: results of an international, multicenter, case-control study. *Lancet*. 1996; 348(9026):498-505.
48. Siritho S, Thrift AG, McNeil JJ, You RX, Davis SM, Donnan GA, et al. Risk of ischemic stroke among users of the oral contraceptive pill: The Melbourne Risk Factor Study (MERFS) Group. *Stroke*. 2003; 34(7):1575-80.
49. Bousser MG, Kittner SJ. Oral contraceptives and stroke. *Cephalalgia*. 2000; 20(3):183-9.
50. Johnston SC, Colford JM, Gress DR. Oral contraceptives and the risk of subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis. *Neurology*. 1998; 51(2):411-8.

51. Hall GC, Brown MM, Mo J, MacRae KD. Triptans in migraine: the risks of stroke, cardiovascular disease, and death in practice. *Neurology*. 2004; 62(4):563-8.
52. Wainscott G, Sullivan FM, Volans GN, Wilkinson M. The outcome of pregnancy in women suffering from migraine. *Postgrad Med J*. 1978; 54(628): 98-102.
53. Aube M. Migraine in pregnancy. *Neurology*. 1999; 53(4 Suppl 1):S26-8.
54. Silberstein SD. Headaches in pregnancy. *Neurol Clin*. 2004; 22(4):727-56.
55. Facchinetti F, Allais G, D'Amico R, Benedetto C, Volpe A. The relationship between headache and preeclampsia: a case-control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005; 121(2):143-8.
56. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, Ravoux AC, Shah AS, Huster WJ, et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 1997; 337(23):1641-7.
57. Young WB, Silberstein SD, Nahas SJ, Marmura MJ. *Jefferson Headache Manual*. New York: Demos Medical; 2011.
58. Marcus DA, Bain PA. Treatment of pregnant and breastfeeding patients with acute headache in the ED. Practical assessment and treatment of the patient with headaches in the Emergency Department and Urgent Care Clinic: New York: Springer; 2011. p. 133-54.
59. Beers MH, Berkow R. *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy*. 18th ed. Whitehouse Station: Merck Research Laboratories, 2006.
60. Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. *BMJ*. 2003; 327(7411):368.
61. Levin M. *Comprehensive review of headache medicine*. New York: Oxford University Press; 2008.
62. Cete Y, Dora B, Ertan C, Ozdemir C, Oktay C. A randomized prospective placebo-controlled study of intravenous magnesium sulphate vs. metoclopramide in the management of acute migraine attacks in the Emergency Department. *Cephalalgia*. 2005; 25(3):199-204.
63. Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine--revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2009; 16(9):968-81.
64. Peroutka SJ, Lyon JA, Swarbrick J, Lipton RB, Kolodner K, Goldstein J. Efficacy of diclofenac sodium softgel 100 mg with or without caffeine 100 mg in migraine without aura: a randomized, double-blind, crossover study. *Headache*. 2004; 44(2):136-41.
65. Browne ML. Maternal exposure to caffeine and risk of congenital anomalies: a systematic review. *Epidemiology*. 2006; 17(3):324-31.
66. Browne ML, Bell EM, Druschel CM, Gensburg LJ, Mitchell AA, Lin AE, et al. Maternal caffeine consumption and risk of cardiovascular malformations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2007; 79(7):533-43.
67. Lance JW, Goadsby PJ. *Mechanism and Management of Headache*. 7th ed. Philadelphia : Elsevier; 2005.
68. Loder E. Safety of sumatriptan in pregnancy: a review of the data so far. *CNS Drugs*. 2003; 17(1):1-7.
69. Maizels M, Scott B, Cohen W, Chen W. Intranasal lidocaine for treatment of migraine: a randomized, double-blind, controlled trial. *JAMA*. 1996; 276(4):319-21.
70. Blanda M, Rench T, Gerson LW, Weigand JV. Intranasal lidocaine for the treatment of migraine headache: a randomized, controlled trial. *Acad Emerg Med*. 2001; 8(4):337-42.
71. Tornabene SV, Deutsch R, Davis DP, Chan TC, Vilke GM. Evaluating the use and timing of opioids for the treatment of migraine headaches in the emergency department. *J Emerg Med*. 2009; 36(4):333-7.
72. Lane R, Davies P. *Migraine*. New York: Taylor & Francis Group; 2006.
73. Lipton RB, Bigal ME. *Migraine and other headache disorders*. New York: Informa Healthcare; 2006.
74. Olesen J, Silberstein SD, Tfelt-Hansen P. *Preventive pharmacotherapy of headache disorders*. New York: Oxford University Press; 2004.
75. Schulman EA, Levin M. *Refractory Migraine: Mechanisms and Management*. New York: Oxford University Press; 2010.

HERIDAS NEOPLÁSICAS: ASPECTOS BÁSICOS DEL CUIDADO DE ENFERMERÍA

Emilce Vargas*, Ivonne Alfonso**, Dora Solano***, Marcela Aguilar****, Vanessa Gómez*****

Resumen

Las heridas neoplásicas están relacionadas con el tumor y requieren un abordaje especial y más cuidadoso por los diferentes factores asociados con el cáncer. Se pueden encontrar problemas de difícil manejo como mal olor, exudado, sangrado, dolor, infección, apariencia visual que causa baja autoestima y aislamiento social que conlleva a un marcado deterioro de la calidad de vida de los pacientes y sus familias. *Objetivo:* determinar cuáles son los aspectos básicos del cuidado de enfermería en heridas neoplásicas. *Materiales y métodos:* esta revisión documental analiza la epidemiología, clasificación, instrumentos de valoración y las intervenciones de cuidado actual que el profesional de enfermería debe tener al brindar el cuidado a estos pacientes. *Conclusión:* se requiere un equipo multidisciplinario para el manejo de las heridas neoplásicas. Se deben identificar los problemas o necesidades, acorde con esto se diseñará un plan de manejo personalizado y se evaluarán las intervenciones generando un impacto positivo en el estilo de vida actual y futuro del paciente.

Palabras clave: heridas neoplásicas, cuidados de enfermería, cuidados paliativos, heridas paliativas.

NEOPLASTIC WOUNDS: BASIC ASPECTS OF NURSING CARE

Abstract

Neoplastic wounds are related to an underlying tumor and require specific and more careful care compared with other patients, due to the various factors associated with cancer. They are characterized by distressing issues such as fetid odor, exudate, bleeding, pain, infection, and bodily disfigurement which cause impaired self-esteem, social isolation and significantly impaired quality of life of patients and their family. *Objective:* to determine the basic aspects of neoplastic wounds nursing care. *Materials and Methods:* the documental review conducted in this study entails the epidemiology, classification and evaluating instruments, and the interventions that nurses must currently provide to these patients. *Conclusion:* a multidisciplinary team is essential to manage neoplastic wounds. Issues and needs must be identified to design a personalized management plan and interventions must be evaluated aiming to generate a positive impact on the life style of the patient.

Key words: neoplastic wounds, nursing care, palliative care, palliative wounds.

Fecha recibido: septiembre 16 de 2014 - Fecha aceptado: enero 22 de 2015

* Enfermera, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Especialista en Enfermería Oncológica, Pontificia Universidad Javeriana. Gestora de casos Centro de Excelencia TNE. Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá DC, Colombia.

** Enfermera, Fundación Universitaria del Área Andina. Servicio de Urgencias, Clínica del Country. Bogotá DC, Colombia.

*** Enfermera, Universidad de Córdoba. Atención domiciliaria Clínica Saludcoop. Bogotá DC, Colombia.

**** Estudiante VII semestre de enfermería, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

Sandra Yaya, asesora metodológica, enfermera terapeuta enterostomal. Especialista de Producto Ordenes y Suministros S.A.S. Coloplast A/S.

Introducción

Descritas en la literatura como de difícil manejo, las heridas neoplásicas se caracterizan por ser exudativas, malolientes, dolorosas, sangrantes, sobreinfectadas y con rápida destrucción cutánea. Afectan los aspectos psicosociales e impactan en forma negativa la calidad de vida del paciente y su familia. Su progreso indica que la enfermedad está avanzando, por ende su pronóstico es desalentador. Las opciones terapéuticas son limitadas, siendo un reto para el personal de enfermería que maneja heridas o proporciona cuidados al paciente con cáncer. El estudio se enfocó en conocer los aspectos básicos del cuidado de las heridas neoplásicas identificando los principales problemas a los que se ven enfrentados los enfermeros y las familias, así como los instrumentos de valoración, las técnicas y productos utilizados para su cuidado. Los síntomas que acompañan a estas lesiones, complican las actividades de la vida diaria, por tanto el objetivo de nuestras acciones estará encaminado a minimizar su impacto sobre la calidad de vida del paciente y su familia, procurando el mayor bienestar posible.

Objetivos

General: determinar cuáles son los aspectos básicos del cuidado de enfermería en pacientes con heridas neoplásicas. *Específicos:* identificar los principales síntomas que afectan en forma negativa a los pacientes con heridas neoplásicas y establecer el manejo actual de estos pacientes.

Propósitos

Analizar las técnicas de manejo de heridas neoplásicas en la actualidad, motivando a los profesionales en la práctica diaria y contribuir al desarrollo de la enfermería, facilitando al profesional y/o especialista la valoración objetiva y manejo integral del paciente.

Desarrollo metodológico

Búsqueda del documento: para este tipo de investigación se buscó información de fuentes secundarias de libros, tesis de grado y artículos de revistas científicas.

Se realizaron búsquedas bibliográficas previas hasta delimitar la información que se quería encontrar. A través del sistema de información web de la biblioteca general de la Pontificia Universidad Javeriana y de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud se realizó esta búsqueda, usando las bases de datos *MEDLINE*, *SCOPUS*, *EBSCO* y *Nursing ProQuest*, con las palabras claves heridas neoplásicas y cuidados de enfermería, en un período de cinco años entre octubre 2008 y octubre 2013. Se encontraron 30 artículos en inglés, cuatro libros y una tesis de grado, de los cuales luego de revisar su pertinencia se escogieron 27.

Selección de documentos: los criterios de inclusión permitieron escoger los artículos de mayor confiabilidad, validez y relevancia basados en la profundidad de su contenido, que a su vez respondieran al problema y los objetivos propuestos.

Marco teórico, lesiones neoplásicas

Son heridas cutáneas que aumentan en forma progresiva debido a que el crecimiento del tumor infiltra las capas de la piel y dan lugar a una úlcera abierta que no cicatriza destruyendo el tejido circundante. Pueden estar asociadas con complicaciones posradioterapia, posquirúrgicas, infecciones y sangrados. Debido al crecimiento rápido y desordenado de las células neoplásicas se origina un severo trastorno vascular, creándose mala perfusión que desencadena en la etapa final necrosis y ulceración de difícil cicatrización. Todo ello puede favorecer el desarrollo de fístulas según la localización de la herida tumoral (en especial en las regiones abdominal y perineal)¹. Según Grocott y Cowley, 2001 y Young 2005 la definen como infiltración del cáncer o metástasis en la piel, vasos sanguíneos y linfáticos. El origen de las lesiones neoplásicas se relaciona con dos causas: el compromiso metastásico en la piel o la invasión y proliferación del tumor en el tejido cutáneo.

Epidemiología

Las heridas malignas son poco comunes, constituyen entre 5 y 10% de todos los cánceres en el mundo oc-

cidental. La localización más frecuente es en la mama (62%), seguida por la cabeza y la cara (24%), los genitales, ingle, parte posterior (3%) y otras áreas (8%) (Thomas, 1992).² Una encuesta Suiza reportó una prevalencia de 6,6% (Probst y col. 2009).³ Los lugares más comprometidos fueron mama (49,3%) cuello (20,9%), pecho (17,6%), extremidades (16,6%), genitales (16,6%), cabeza (13,5%) y otros (1,7%). La esperanza de vida de una persona con una herida de este tipo es muy corta, con un promedio de seis a doce meses de supervivencia.^{2,4} Su ubicación y apariencia pueden variar en forma considerable.² En cáncer de mama puede ser una extensa úlcera con tejido necrótico comprometiendo la pared torácica, en cáncer de ovario, intestino ciego y recto, se infiltra en la pared anterior del abdomen como pequeños nódulos que avanzan a tejido necrótico semejantes a un “coliflor”, en recto y tracto genitourinario pueden causar crecimientos sobresalientes perineales, deformidad grave y pérdida de la función normal de la vejiga, vagina e intestino. Los tumores de cabeza y cuello no sólo distorsionan la cara, también pueden infiltrar la cavidad oral aumentando el goteo de saliva y exudados, impidiendo funciones como deglución y fonación.

Etiología, primarias

Las lesiones neoplásicas pueden ser primarias⁵ ya sea por *cánceres de piel de tipo no melanoma* como son el *carcinoma basocelular*, tumor de crecimiento lento, que si no se trata puede extenderse a las áreas cercanas y afectar huesos y tejidos de la piel. Es raro que un cáncer de células basales se extienda a partes distantes del cuerpo; y el *carcinoma escamocelular* que se desarrolla en las capas superiores de la epidermis, con frecuencia aparece en áreas del cuerpo expuestas al sol, tales como la cara, orejas, cuello, labios y dorso de las manos. También se puede desarrollar en cicatrices o úlceras de la piel o en otras partes del cuerpo.

También puede ser *primaria por cáncer de piel tipo melanoma* que es menos común y el más grave de los tumores de piel, se origina en los melanocitos y puede extenderse a través de la sangre o el sistema linfático a otras partes del cuerpo, surge a partir de un nuevo lunar o de otros ya existentes cambiando de forma y color.

Secundarias

Por metástasis: existe una relación entre piel y enfermedad neoplásica de origen no cutáneo, ya que muchas de ellas pueden originar metástasis en piel e incluso ser la primera y única manifestación demostrable de la neoplasia.

Por exéresis parcial o total de un tumor: las úlceras que evolucionan a carcinomas como en lupus, actinomicosis, lepra y epidermolisis bullosa.

Complicaciones de procedimientos terapéuticos: las causadas por radioterapia pues la piel es uno de los tejidos que sufren mayor intensidad los efectos inmediatos de la radiación, el daño dependerá de la dosis sufrida, de su fraccionamiento y del intervalo de tiempo en que se ha suministrado; o bien para quimioterapia que es una de las complicaciones más graves de la administración de citostáticos por su extravasación, produciendo una úlcera de la piel por necrosis del tejido circundante.

Las úlceras por neoplasias en general se caracterizan por su crecimiento proliferativo y ulceración, ya sea como una lesión en forma de coliflor (proliferación) o un área ulcerada como un cráter poco profundo que puede ampliarse hasta formar un seno o fístula.⁶

Clasificación, estadificación

Una aproximación certera al manejo de este tipo de heridas se inicia con el análisis de los distintos factores y características más relevantes de la o las lesiones presentes que se clasifican en grados o niveles así⁷: grado I, eritema y/o induración; grado II, lesiones nodulares sin pérdida de la integridad de la piel; grado III, lesión cutánea exofítica o en forma de cavidad con pérdida de la integridad de la piel; y grado IV, lesiones exofíticas o cavidades asociadas con ostomías o fístulas.

Impacto

Tener una herida neoplásica obliga a cambios en el estilo de vida del paciente y de las personas en su entorno. El más grave quizá sea en el campo de la

autoestima. La propia imagen corporal se distorsiona cuando las zonas del cuerpo son afectadas por severas deformidades. Los síntomas que acompañan a estas lesiones complican las actividades de la vida diaria, por lo que los objetivos del cuidado de estas heridas están orientados a minimizar su impacto sobre la calidad de vida en los diferentes frentes amenazados como se muestra en la (Figura 1). La visibilidad de la lesión neoplásica causa un inmenso sufrimiento para el paciente y un cambio en las relaciones con la familia y amigos. Ejemplo de esto se muestra en un estudio australiano realizado con 14 enfermeras, cuatro pacientes y un cuidador, quienes la califican como una experiencia inolvidable y atribuyen al mal olor la mayor parte del sufrimiento.⁸ Las enfermeras de este estudio sintieron repulsión y experimentaron a su vez gran tensión, mientras trataron de ocultar sus sentimientos instintivos secundarios al mal olor. Otro estudio realizado en Taiwán con diez pacientes (seis mujeres y cuatro hombres) con heridas malignas, mostró cómo estos experimentaron sentimientos de angustia, vergüenza y aislamiento social con los síntomas del mal olor y el exudado.⁴

Valoración de enfermería

Incluye la detección de problemas y necesidades del paciente. Para ello se tendrán en cuenta los estados fí-

sico, psíquico y social que aportarán una visión global de la persona y sus circunstancias, con el fin de adecuar las actuaciones de enfermería a las necesidades.^{9,10}

Para una evaluación precisa se tendrán en consideración los siguientes aspectos: etiología, localización, número de lesiones o nódulos, estadio, tamaño, profundidad, trayectos fistulosos y/o anfractuados, color del lecho de la lesión, tipo de tejido, exudado: características y cantidad, presencia de olor e intensidad, dolor, sangrado, infección y piel perilesional en cuanto a color e integridad.

Aunque no existe un sistema oficial para valorar las heridas malignas, se encontraron dos instrumentos aún no validados los cuales son el método de evaluación del tratamiento *TELLER* por Le Roux y la autoevaluación gráfica de los síntomas de la herida *WoSSAC*, que permiten al paciente relacionar los cambios en la herida en forma subjetiva y se centran en el cuidado paliativo de las heridas malignas y la calidad de vida. La diferencia es que el primero lo registra el clínico con base en un acuerdo de consenso cualitativo con el paciente a través del diálogo y el segundo lo hace el propio paciente. Browne y col. consideran la posibilidad de sesgo con el método *TELLER*.¹¹ Sin embargo, estas dos herramientas de cuidados paliativos reconocen la experiencia del paciente que vive con heridas



Figura 1. Impacto de la herida neoplásica en la calidad de vida.

crónicas y la necesidad de incluir síntomas para dar una atención óptima al manejo de estas heridas. De hecho Grocott menciona en su estudio de caso las diversas limitaciones para medir en forma objetiva las lesiones malignas con ultrasonido, fotografías y peso de los apósitos para determinar el volumen de exudado.¹²

TIME: es la herramienta más conocida en nuestro medio diseñada por la EWMA (Asociación Europea para el manejo de heridas) es un documento de posición para que todos los profesionales de la salud estandaricen la evaluación de heridas.¹³

MEASURE: elaborada por un grupo de expertos en la cicatrización de heridas utilizando una nemotecnia como se muestra en la (Tabla 1). Este esquema incorpora un enfoque centrado en el paciente e incluye la evaluación del dolor.¹²

MFWAT: es una herramienta específica para la evaluación de la herida maligna basada en estudios de Grocott (1997), Shultz (2001), Naylor (2002) y otros anteriores como Lo Sf, S. F, Hayter M, Hu W, Tai C, (2006,2008). Consta de dos dominios que miden la percepción subjetiva del paciente relacionada con su herida maligna y MFWAT-N evalúa su estado.¹⁴⁻¹⁶ La primera parte (MFWAT-P) hace referencia a la parte subjetiva del paciente y la segunda parte de la escala es objetiva y realizada por especialistas en heridas (Tabla 1).

Tratamiento

El tratamiento de las heridas no sólo va dirigido al control de los síntomas físicos, sino también incluye aspectos psicológicos, espirituales y socioeconómicos.¹⁶ Las lesiones malignas por lo general no se curan. El objetivo de los cuidados paliativos con la herida es lograr la más alta calidad de vida en los pacientes. Se identifican como resultado del proceso de evaluación y son: optimizar el potencial de curación del paciente, favorecer el ambiente de curación local, reducir los efectos de las complicaciones asociadas con la lesión, disminuir el olor y el dolor de la herida.

Gfocott P (2007) propone estos tres principios básicos para organizar la atención y dirigir las intervenciones.

Estos principios son: *tratamiento del tumor subyacente* cuyo objetivo es controlar la neoplasia junto con problemas tales como el sangrado, promoviendo la curación siempre que sea posible. La selección del tratamiento busca causar el mínimo daño y el máximo beneficio. La radioterapia se utiliza para reducir el

Tabla 1. Escalas de valoración para heridas crónicas

Escala	Parámetros evaluados	Observaciones
TIME	T: (Tissue) tejido no viable. I: (Infection) infección y/o inflamación M: (Moisture) humedad/exudado E: (Edge) bordes epiteliales	Es la más conocida; diseñada por un grupo de expertos y ampliada en un documento de la Asociación Europea para el manejo de heridas. (EWMA).
MEASURE	M: Medida, largo, ancho, profundidad y área E: Exudado, cantidad, olor, características A: Aspecto, lecho de la herida S: Sufrimiento, dolor R: Reevaluar la efectividad del tratamiento de heridas E: Bordes, (condiciones del borde y la piel circundante)	Enfoque centrado en el paciente e incluye la evaluación del dolor.
MFWAT	MFWAT-P: mide la percepción subjetiva del paciente con su herida maligna. Consta de cinco dominios: dolor, comodidad del apósito, síntomas de la herida, asuntos sociales y problemas psicológicos. Escala numérica de 0 a 10 MFWAT-N: evaluación objetiva del estado de la herida. Nueve elementos: tipo de herida, tipo de tejido, cantidad, mal olor, cantidad y calidad del exudado y sangrado, ulceración de la piel y edema se califica de 1 a 5.	Es específica para las lesiones o heridas malignas; incluye la percepción subjetiva del paciente; el puntaje es proporcional a la gravedad.
TELLER (Le Roux)	Método de evaluación del tratamiento. Diligencia-da por el profesional al entrevistar al paciente.	Centrada en el cuidado paliativo de las heridas malignas y la calidad vida.
WoSSAC	Autoevaluación gráfica de los síntomas de la herida por el paciente.	Centrada en el cuidado paliativo de las heridas malignas y la calidad vida.

volumen del tumor, paliar la recurrencia del sangrado y disminuir el dolor.¹⁶⁻¹⁸ Otro tratamiento encontrado en la literatura es la electroquimioterapia, definida como una antitumoral cuyo objetivo es la citorreducción. Consiste en la administración de antineoplásicos seguido de la aplicación local de electropulsos. Puede administrarse en una sola sesión en un centro oncológico ambulatorio y es costo efectivo. Hay pruebas que demuestran la eficacia de la electroquimioterapia en términos de reducción del volumen tumoral y de los síntomas como sangrado y exudado.

Manejo local de la herida: Gfcott P (2007) plantea algunas medidas generales para el cuidado paliativo de las heridas neoplásicas como la remoción de tejido necrótico y el tratamiento de la sobrecarga bacteriana para reducir el olor, exudado y daño de la piel perilesional. Por consiguiente son medidas útiles limpiar la herida con suero fisiológico sin friccionar con gasas, utilizando la técnica del dedo enguantado, mantener un ambiente húmedo controlado, desbridar el tejido muerto, reducir la carga bacteriana y el olor, controlar los exudados por evaporación del exceso de líquido, proteger la piel perilesional de excoriación o maceración y controlar la frecuencia de los cambios de apósito. En efecto, la aplicación de estos últimos mantiene una interfaz húmeda en el lecho de la herida, evitando la remoción traumática, de esta manera la limpieza suave con la técnica de dedo enguantado protege el tejido frágil.

Control de los síntomas: se clasifican en físicos y sociales según Grocott (2007) y Probst (2010); los síntomas más comunes de las heridas malignas son el mal olor, excesivo exudado, dolor, sangrado y prurito.

Olor: es uno de los síntomas más difíciles de tratar y de ocultar en las lesiones neoplásicas, debido a la pérdida de la viabilidad del tejido y al exudado. La mezcla de agentes volátiles producidos por bacterias aerobias y anaerobias, son las causantes de producir el mal olor así como la mezcla de diamina y aminos tales como cadaverina y putrescina producidas en los procesos metabólicos de bacterias proteolíticas.^{19,20} Su manejo se limita a tres elementos principales: metronidazol (sistémico o tópico), antimicrobianos y apósitos de

carbón activado y plata. Thomas y col.² dicen que los apósitos de carbón activado sirven como filtro, absorbiendo sustancias malolientes volátiles de la herida, antes de que pasen al aire. Existen otros elementos encontrados para controlar el mal olor que no son usuales (pomada cúrcuma, trióxido de arsénico tópico, ácido hipocloroso, aceites esenciales, extracto de té verde, soluciones antisépticas, aceites de aromaterapia en el lecho de la herida de limón, lavanda y té). Los apósitos de miel y plata son recomendados para el manejo de pacientes con heridas malignas en el control del olor, garantizando un bajo riesgo de bacterias resistentes.⁶

Actividades de enfermería: cambiar de apósitos a necesidad, utilizar los de carbón activado para el control del olor o los de sales de plata según necesidad para inhibir y combatir la proliferación microbiana, combinar con medidas ambientales (gotas de ambientador, productos balsámicos, ventilación, etc.), respetar la situación del paciente cuidando nuestros gestos y actitudes y debemos dar muestras de empatía, acercamiento y acompañamiento.

Dolor: el causado por las lesiones malignas es un fenómeno complejo. Es uno de los síntomas prevalentes y afecta entre 60 y 90% de los pacientes en situación avanzada. Puede ser causado por el crecimiento del tumor, la presión sobre otras estructuras anatómicas, el edema resultante de la alteración capilar y drenaje linfático, infección, la exposición de terminaciones nerviosas o debido al cambio de los apósitos.²¹

El dolor crónico es muy costoso, tanto en lo económico como en lo social, es la causa más frecuente de sufrimiento e incapacidad que compromete la calidad de vida. Al no manejarse en forma adecuada puede generar algunas consecuencias como trastornos del sueño, poco apetito y nutrición inapropiada, limitación de la movilidad, dependencia de la medicación, aislamiento social, incapacidad o bajo rendimiento laboral, sobredependencia familiar y/o de otros cuidados y depresión, tristeza, frustración, ansiedad y miedo.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) la escalera analgésica es un punto de referencia útil para determinar cuándo los pacientes pueden nece-

sitar el cambio de medicación hacia un opioide, la dosis, frecuencia de administración y la adición de fármacos adyuvantes para controlar el dolor (SIGN 2000).¹² La aplicación tópica de fármacos opioides como la morfina es una alternativa de tratamiento cuando no hay respuesta a la analgesia convencional. Aunque no existe evidencia científica limitada para este método, una serie de estudios de casos publicados y documentos teóricos apoyan su uso y su capacidad para reducir de manera significativa el dolor de la herida.²² El abordaje es una responsabilidad compartida, donde se identifican las áreas de competencia de cada uno de los actores dentro del equipo asistencial. El control del dolor del paciente con heridas crónicas debe ser integral e individualizado. El manejo se basa en la utilización de anestésicos y antiinflamatorios tópicos (región perilesional); los opioides tópicos son una opción y para paliar el dolor y escozor de la piel dañada y ulcerada, adecuación de la técnica de cura y elección de apósitos (puede ser útil asociar ansiolíticos antes de la curación). Control del dolor intenso mediante tratamiento sistémico y tópico, manejo del dolor moderado (tratamiento tópico), dependiendo de la intensidad y bajo prescripción médica se recurre a opioides de acción rápida (morfina o fentanilo) y utilización de gel de xilocaina, esteroides o loción de calamina.

Actividades de enfermería: utilizar analgesia previa a la curación según indicación médica, valorar la aplicación de analgesia local como lidocaína al 2% o morfina en apósitos que cubran la herida media hora antes de la curación, pues se ha comprobado que este tiempo es suficiente para obtener un nivel adecuado de analgesia. Si las curaciones son muy dolorosas se deben administrar antes fármacos analgésicos, productos de barrera como película cutánea y óxido de zinc, utilizar la escala analgésica del dolor para valorar el grado, hacer pausas al realizar las curaciones, no hacer irrigaciones con elevada presión, evitar presión con los apósitos, y no dejar la herida expuesta al medio ambiente.

Exudado: lo ocasiona la alteración en la permeabilidad vascular y factores como la sobreinfección y

colonización. Cuando se hace continuo y toma contacto directo con la piel perilesional, suele irritarla e inflamarla dando como resultado una maceración con incremento de dolor.¹ El control efectivo del exudado resuelve en buena parte los problemas de la herida y los pacientes pueden recuperar el grado de independencia y control sobre sus vidas.¹² La absorción es el método principal del manejo de este tipo de lesiones.

El tratamiento recomendado para el control del exudado en úlceras de gran componente exudativo es colocar apósitos con alginato cálcico, hidrofibra y espumas de poliuretano. Si la superficie de drenaje lo permite, se puede colocar algún dispositivo colector como son las bolsas de colostomía, urostomía o de una pieza con ventana transparente y valorar la limpieza profiláctica con clorhexidina diluida.

Actividades de enfermería: lavado abundante de la lesión, se aconseja utilizar la ducha a baja presión como método de limpieza en cada curación, realizar limpieza de lecho de la lesión sin fricción, evaluar las características del apósito al retirarlo y tratar si hay infección, utilizar apósito para controlar el exudado siendo confortable para la vida del paciente, cuidar la piel perilesional evitando maceración, irritación y escoriación porque complica la herida. Se recomienda utilizar pomadas con óxido de zinc, los apósitos y oclusión de la herida deben ser lo menos voluminoso e incómodos para el paciente y así la actividad diaria será más confortable para el paciente.

Sangrado: estas lesiones son predisponentes a sangrar debido a la alta vascularización del tumor. Se debe tener en cuenta las siguientes recomendaciones en caso de sangrado: utilizar medidas tópicas como adrenalina 1:1000 en caso de sangrado persistente (precaución, posible necrosis por isquemia)²³, ácido tranexámico para control de sangrado, se administra en una dosis de 1 a 1.5 g, dos a cuatro veces al día durante diez días²⁴, disponer de esponjas hemostáticas utilizadas en cirugía como alternativa práctica de emergencia para el control rápido del sangrado aunque son costosas y la suspensión de sucralfate que se considera por los especialistas en cuidados paliativos como una opción rentable.²⁵

Actividades de enfermería: recomendaciones para prevenir el sangrado ²⁶, retiro suave del apósito con solución salina si se adhiere a la herida para evitar sangrado, uso de apósitos no adherentes y/o productos que mantengan húmedo el lecho de la herida, realizar presión directa durante 10 a 15 minutos cuando se produce sangrado, taponar con agentes hemostáticos sitios como nariz, vagina y recto, reducir al mínimo la frecuencia de los cambios de apósito para evitar el desbridamiento mecánico, utilizar gasa saturada con vasoconstrictores tópicos con epinefrina para controlar el sangrado profuso y colocar vendajes tópicos, selladores de fibrina, colágeno o alginato, vasoconstrictores o la cauterización de los agentes (epinefrina, nitrato de plata, formalina o el alumbre).

Prurito: es causado por la propia actividad tumoral. El uso de opioides y de distintos ungüentos (ej. vaselinas) junto con los jabones y antisépticos con detergentes que se aplican de manera incorrecta sobre estas heridas, contribuyen a la aparición de este síntoma siendo frecuente en tumores de mama. La estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS) también puede ser eficaz en el alivio del prurito asociado con herida maligna. La aplicación de mentol en crema tiene efecto de enfriamiento y calmante, puede aplicarse en áreas afectadas dos o tres veces al día o según sea necesario, a pesar de que no debe usarse en heridas abiertas.

Maceración: es un problema en heridas exudativas como en las heridas neoplásicas, sin embargo llama la atención que en los estudios analizados no está descrito como tal. Probst y col. 2009, sugieren como factor clave en el control del síntoma el uso de productos y apósitos apropiados. Los protectores de piel forman una barrera para que soporte el constante flujo de exudado o efluente de las lesiones malignas evitando la maceración.

Infección: la presencia de abundante detritus y tejido desvitalizado es una característica frecuente en las úlceras neoplásicas que con el incremento del exudado favorece la proliferación de bacterias y la posibilidad de infección. Es una de las complicaciones principales de este trastorno dedicando los mayores recursos para su control, una de las consecuencias del tejido

desvitalizado es el mal olor.¹ Se recomienda utilizar antibióticos tópicos debido a la mala vascularización que dificultaría la llegada por vía sistémica, realizar cultivo de acuerdo con los protocolos de cada institución, evitar soluciones yodadas, mercuriales o violeta de genciana porque tiñen y resecan; el gluconato de clorhexidina es efectivo frente a gérmenes aerobios y anaerobios así como en hongos, es de amplio espectro de acción y elevado efecto residual (después del uso de cualquier antiséptico realizar un lavado con suero).

Actividades de enfermería: extremar la limpieza de la herida, eliminar el tejido desvitalizado priorizando el desbridamiento autolítico con hidrogeles por ser menos traumático; utilizar apósitos con plata son muy eficaces para el control de la infección y por consecuencia del mal olor, y existen en el mercado gran variedad con características especiales, que pueden ayudarnos a controlar estos síntomas como el dolor o la hemorragia.

Sociales

Los pacientes con lesiones neoplásicas tienen sentimientos de culpa, temor, vergüenza e inseguridad y prefieren soportar solos dicho impacto que arriesgarse a ser juzgados y señalados, causando incomodidad a las demás personas.⁹ El aislamiento social es una de las situaciones más comunes que experimentan los pacientes con lesiones neoplásicas no solo por el impacto visual que genera la misma, sino también por los síntomas que desencadenan este tipo de lesiones como los son el olor, el exudado y el sangrado. La ausencia de intervenciones en el cuidado y manejo de las lesiones neoplásicas llevan al paciente a aislarse, alterando su dinámica social habitual requiriendo un manejo disciplinario con distintos profesionales como oncólogos, psicólogos, especialistas en dolor, rehabilitadores, nutricionistas y enfermeros especializados. Wilkes y col¹¹ estudiaron el impacto de las heridas malignas sobre los enfermeros, describiendo sus experiencias como difícil de manejar, dolorosa y con frecuencia dando lugar a sentimientos de culpa e impotencia por no ser capaces de manejar la herida de forma adecuada. Así mismo mencionan problemas en sus relaciones psicosociales.

Si esto sucede con los profesionales de enfermería, imaginemos por un instante cómo será la vivencia de sus familiares y/o cuidadores, quienes deben hacer frente al mismo tiempo a sus propios problemas, al dolor causado por las condiciones de su ser querido con un cáncer terminal y a los síntomas asociados con la lesión maligna.

Cuidados de enfermería: los más relevantes son realizar una valoración de la red de apoyo familiar y social, así como de los recursos del propio paciente, la familia o las instituciones; potenciación de la autoestima; apoyo emocional; facilitar a la familia y el paciente la obtención de material informativo; y educar a la familia en el apoyo y acompañamiento del paciente en la realización de sus actividades de bienestar como bañarse, vestirse, aseo personal, cambio de posición y alimentación.

En la (**Tabla 2**) se resumen las intervenciones de enfermería para los principales problemas presentados por los pacientes con heridas neoplásicas.

Discusión

Se encontró un número significativo de publicaciones (narraciones de experiencias, casos clínicos y revisiones de tema) en especial de profesionales de enfermería que muestran intervenciones de manejo de pacientes con este tipo de lesiones. En algunos los enfermeros experimentan desesperanza, impotencia, frustración, incapacidad, tristeza, culpa e incluso ira, ya que no atendieron a sus pacientes con heridas malignas en lo que consideraban como manera adecuada. En las investigaciones revisadas se encontró similitud en los síntomas como el olor, dolor, sangrado, exudado e infección. Sin embargo no está descrita la maceración a pesar de ser un problema común en las heridas altamente exudativas. Se requieren investigaciones que exploren los efectos en la calidad vida de los pacientes con heridas malignas, así como otros estudios para evaluar intervenciones efectivas. Más que aplicar apósitos y ungüentos, su trascendencia radica en generar confianza, bienestar y comodidad. Se sugiere que las instituciones donde traten heridas o pacientes oncológicos desarrollen una guía para el

manejo de heridas complejas y a su vez capacitar al personal de enfermería con los avances del manejo de este tipo de enfermos.

Conclusiones

El cuidado de un enfermero especialista (terapista enteroestomal/oncólogo) es clave ya que sus conocimientos le permiten manejar de forma adecuada e integral a los pacientes con heridas complejas y por ende mejorar al

Tabla 2. Cuidados básicos

Problema	Intervención de enfermería
Tejido desvitalizado	Limpieza (técnica dedo enguantado) Desbridamiento: autolítico con hidrogeles de estructura amorfa, o enzimático
Olor incontrolado	Utilizar apósitos de carbón activado Tratar el proceso infeccioso Utilizar metronidazol tópico
Sangrado	Irrigar antes de retirar apósitos Controlar el sangrado local utilizando apósitos hemostáticos: alginatos, colágeno En caso de sangrado persistente utilizar adrenalina 1/1000
Infección	Tomar cultivo de acuerdo con protocolos de cada institución Utilizar antibióticos tópicos y sistémicos No usar soluciones yodadas, mercuriales o violeta de genciana Uso de clorexidina, para la limpieza Utilizar apósitos con plata y carbón activado Uso de ácido hipocloroso
Dolor	Utilizar analgesia antes de la curación según orden médica Utilizar analgesia tópica (antiinflamatorios, lidocaína gel, opioides) 30 minutos antes de la curación Utilizar medidas no farmacológicas Hacer pausas al realizar las curaciones Evitar irrigaciones con elevada presión Evitar presión con los apósitos Evitar dejar la herida expuesta al medio ambiente Valorar respuesta analgésica según escala de dolor EVA No usar placebos
Maceración (deterioro de la piel perilesional)	Utilizar productos barrera: película cutánea, óxido de zinc
Prurito	Estimulación eléctrica transcutánea (TENS) Aplicación de mentol en crema

paciente en aspectos como el dolor, calidad del sueño, apetito, olor, confianza y autoestimas, restableciendo las relaciones familiares y sociales, lo que significa una mejor calidad de vida. Los enfermeros están en una posición privilegiada para mejorar la calidad de atención del paciente, ya sea como resultado directo del cuidado o mediante la identificación de necesidades permitiendo la participación de otros miembros del equipo multidisciplinario, promoviendo la evaluación y el tratamiento integral del paciente y su familia.

Es necesario que los profesionales de la salud se capaciten y permanezcan en constante actualización y que puedan compartir sus conocimientos con los pacientes y los cuidadores. La actuación de enfermería frente a este tipo de lesiones se deberá enfocar desde el punto de vista de tratamiento paliativo al paciente y su familia. Los cuidados proporcionados estarán condicionados por la sintomatología y las características concretas que presente cada paciente.

Referencias

- Tejada Domínguez FJ, Ruiz Domínguez MR. Heridas y fistulas tumorales: posicionamiento para mejorar el cortejo sintomático. *Hygia*. 2010; 74: 55-62.
- Thomas S. Current practices in the management of fungating lesions and radiotherapy damaged skin. Bridgend, Mid Glamorgan: The Surgical Materials Testing Laboratory; 1992.
- Probst S, Arber A, Faithfull S. Malignant fungating wounds: a survey of nurses' clinical practice in Switzerland. *Eur J Oncol Nurs*. 2009; 13 (4): 295-98.
- Lo SF, Hu WY, Hayter M, Chang SC, Hsu MY, Wu LY. Experiences of living with a malignant fungating wound: a qualitative study. *J Clin Nurs*. 2008; 17(20): 2699-2708.
- Grocotta P, Gethin G, Probst S. Malignant wound management in advanced illness: new insights. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2013; 7(1):101-5.
- Muñoz Rodríguez A, Escanciano Pérez I, Ballesteros Úbeda MV, Polimón Olibarrieta I, Díaz Ramírez C, González Sánchez J, et al. Manual de protocolos y procedimientos en el cuidado de las heridas [monografía en Internet]. Madrid, España: Hospital Universitario de Móstole; 2011 [citado 2015 Marzo 09]. Disponible en: <http://gneaupp.info/wp-content/uploads/2014/12/manual-de-protocolos-y-procedimientos-en-el-cuidado-de-las-heridas.pdf>.
- Astudillo W, Orbegozo A, Latiegi A. Cuidados paliativos en Enfermería. San Sebastián: Sociedad Vasca de Cuidados Paliativos; 2003.
- Torra JE, Arboix M, Soldevilla JJ, Rueda J, Segovia T, Martínez F, Torres de Castro OG. En: Soldevilla JJ, Torra JE. Atención integral de las heridas crónicas. 1a ed. Madrid: Spanish Publishers Associates; 2004.
- Alexander SJ. An intense and unforgettable experience: the lived experience of malignant wounds from the perspectives of patients, caregivers and nurses. *Int Wound J*. 2010; 7(6): 456-65.
- Delgado García JM. Valoración, identificación y evaluación de las heridas crónicas. *ENE*. [serie en internet]. 2013 [citado 09 Mar 2015]; 7(2): [aprox. 2 p.]. Disponible en: <http://ene-enfermeria.org/ojs/index.php/ENE/article/view/311>.
- Browne N, Grocott P, Cowley S, Cameron J, Dealey C, Keogh A, et al. Wound care research for appropriate products (WRAP): validation of the TELER method involving users. *Int J Nurs Stud*. 2004; 41(5):559-71.
- Grocott P. Developing a tool for researching fungating wounds. [monografía en Internet]. London, Inglaterra: World Wide Wounds; 2001 [cited 2013 Nov 10]. Disponible en: <http://www.worldwidewounds.com/2001/july/Grocott/Fungating-Wounds.html>
- EWMA. Position document: wound bed preparation in practice. [monografía en Internet]. London, Inglaterra: European Wound Management Association; 2004 [cited 2015 Mar 09]. Disponible en: http://ewma.org/fileadmin/user_upload/EWMA/pdf/Position_Documents/2004/pos_doc_English_final_04.pdf.
- Grocott P. Evaluation of a tool used to assess the management of fungating wounds. *J Wound Care*. 2001; 6: 421-24.
- Nocent Schulz VN. The development of a malignant wound assessment tool. [dissertation]. Canada: University of Alberta. Dept. of Public Health Sciences; 2001.
- Lo SF, Hayter M, Hu WY, Tai CY, Hsu MY, Li Y. Symptom burden and quality of life in patients with malignant fungating wounds. *J Adv Nurs*. 2012; 68(6): 1312-21.
- Lo SF, Hu WY, Hayter M, Chang SC, Hsu MY, Wu LY. Experiences of living with a malignant fungating wound: a qualitative study. *J Clin Nurs*. 2008; 17(20): 2699-708.
- Lotem M. Skin problems in palliative medicine. In: Geoffrey Hanks NI, Cherny NA, ChristakisMF, Stein K, Russell KP. Oxford textbook of palliative medicine. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2003. p. 618-38.
- Gfocott P. Care of patients with fungating malignant wounds. *Nurs Stand*. 2007; 21(24):57-8.
- Shirasu M, Nagai S, Hayashi R, Ochiai A, Touhara K. Dimethyl trisulfide as a characteristic odor associated with fungating cancer wounds. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2009; 73(9): 2117-20
- Woo K, Sibbald G, Fogh K, Glynn C, Krasner D, Leaper D, et al. Assessment and management of persistent (chronic) and total wound pain. *Int Wound J*. 2008; 5(2):205-15.
- Caicedo González R, Castañeda Robles C, Cossío Gómez F, Delgado Uría A, Fernández Saiz B, Gómez España MA, et al. Manual de prevención y cuidados locales de heridas crónicas. [monografía en Internet]. Cantabria, Santander: Servicio Cántabro de Salud; 2011 [citado 10 Mar 2015]. Disponible en: <http://gneaupp.info/wp-content/uploads/2014/12/prevencion-de-cuidados-locales-y-heridas-cronicas>.
- Naylor W. Assessment and management of pain in fungating wounds. *Br J Nurs*. 2001; 10(22 Suppl):S33-6, S38, S40.
- Gabay M. Absorbable hemostatic agents. *Am J Health Syst Pharm*. 2006; 63(13), 1244-53.
- Grocott P. Palliative management of fungating malignant wounds. *J Community Nurs*. 2000; 14 (3): 31-40.
- Collier M. Management of patients with fungating wounds Collier. *Nurs Stand*. 2000; 15(11):46-52

CARCINOMAS EPITELIALES DEL OVARIO DE ALTO Y BAJO GRADO

ESTADO DEL ARTE

Diana Hernández MD*, Yezid González MD**

Resumen

El cáncer epitelial del ovario en Colombia es la segunda causa de morbilidad y mortalidad por tumores ginecológicos después del carcinoma de cuello uterino. Por lo regular se presenta en estados avanzados y la sobrevida es pobre. Recientes estudios de tipo clínico-patológicos y moleculares han develado nuevas teorías sobre la carcinogénesis, proponiendo un modelo dual con tumores tipos I y II. Se busca con este artículo ampliar y actualizar la información sobre estas nuevas teorías y profundizar en el conocimiento histopatológico y molecular. Para la revisión de la literatura se estructuró una estrategia de búsqueda utilizando los términos carcinoma de ovario, tumores tipo I-II, KRAS, BRAF, p-53 (MeSH y no Mesh), los cuales se articularon con operadores booleanos en las siguientes bases de datos: pubmed, ebscohost, embase, filtrando los resultados por artículos de revisión.

Palabras clave: carcinoma de ovario, tumores tipo I-II, BRAF, KRAS, p-53.

HIGH AND LOW-GRADE EPITHELIAL OVARIAN CANCER

STATE OF THE ART

Abstract

In Colombia, epithelial ovarian cancer is the second cause of morbidity and mortality for gynecological malignancies after uterine cervix cancer. Usually this condition is detected in advanced stages and overall survival is poor. Recent clinical, pathologic and molecular studies have provided new theories on ovarian carcinogenesis and have proposed a new dualistic model that categorizes ovarian cancer into two groups designated type I and type II. This article seeks to increase and update information on these new theories and deepen histopathological and molecular knowledge. A search strategy was designed for literature review including the terms, ovarian carcinoma, type I-II tumors, KRAS, BRAF, p53 (MeSH and not Mesh), which were articulated with Boolean operators in the following data bases: pubmed, ebscohost, embase, filtering the results by review articles.

Key words: ovarian carcinoma, type I-II tumors, braf, kras, p-53

Fecha recibido: febrero 10 de 2015 - Fecha aceptado: febrero 26 de 2015

* Médica Oncopatóloga, Hospital de San José. Instructora Asistente, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

** Residente III de Patología, Fundación Universitaria de Ciencias de Salud. Bogotá DC, Colombia.

Asesor metodológico Carlos Alberto Castro MD. especialista en epidemiología, Profesor Asistente, Fundación Universitaria de Ciencias de Salud. Bogotá DC, Colombia.

Introducción

Estrategia de búsqueda: para la revisión de la literatura no se tuvo en cuenta la fecha de publicación ni el idioma. Para la búsqueda de material gris se utilizaron meta buscadores como *googleacadémico* y *OpenSingle*. Además se consultaron libros de autores disponibles en la biblioteca especializada del servicio de patología del Hospital de San José de Bogotá DC. Una vez se identificaron las fuentes de información se incluyeron en un gestor de referenciación bibliográfica.

El cáncer epitelial del ovario es una patología en la que se forman células neoplásicas malignas del tejido que recubre el ovario y por ende con exposición directa a la cavidad peritoneal. A nivel mundial es el séptimo cáncer más común en mujeres y también el séptimo como causa de mortalidad. Se estima a nivel mundial una incidencia anual de 238.719 nuevos casos y una mortalidad de 151.905¹, en Colombia es la segunda causa de morbilidad y mortalidad por tumores ginecológicos después del carcinoma de cuello uterino; por lo regular se presenta en estados avanzados y la sobrevida es pobre. Para el año 2017 se estima que habrá una incidencia de 1.438 casos con una mortalidad de 883 casos en Colombia.¹ Por lo tanto el objetivo ha sido encontrar marcadores específicos de cáncer para la detención temprana y la intervención antes de que el mismo se haga invasivo.² Existen diferentes hipótesis de la carcinogénesis en estos tumores. Una de esas sugiere el origen en la superficie epitelial o en quistes de inclusión posovulatorios formados luego de la ruptura folicular. Se han descrito como factores de riesgo la menarquia temprana³, el consumo de cigarrillo⁴ y la menopausia tardía, y como factores protectores el uso de anticonceptivos orales, la salpingectomía y la histerectomía total, todos estos asociados con reducción del número de ovulaciones y por ende de las “lesiones” en la superficie ovárica y el riesgo del daño del DNA y mutaciones por el proceso constante de inflamación y reparación.⁵⁻⁸

La clasificación habitual se basa en los diferentes tipos de epitelio del tracto reproductor femenino dividiéndose en serosos, mucinosos, endometrioides, de

células claras, carcinosarcoma y de células transicionales.⁵ Recientes estudios de tipo clínicopatológicos y moleculares han desvelado nuevas teorías sobre la carcinogénesis del carcinoma de ovario, proponiendo un modelo dual denominados tumores tipos I y II.⁹ Los primeros dentro de los cuales se incluye el seroso de bajo grado, el endometrioide de bajo grado, mucinosos, de células claras y transicionales son por lo general indolentes y tienden a ser genéticamente estables, mientras que los tumores tipo II comprenden los serosos de alto grado, endometrioides de alto grado, carcinosarcomas y los indiferenciados, todos son agresivos y exhiben una alta inestabilidad con frecuentes mutaciones del gen p-53.^{2,10,11}

Clasificación

Tumores tipo I

Por lo general indolentes, a la macroscopía se ven en su gran mayoría como grandes lesiones quísticas limitadas al ovario y presentan una progresión por etapas desde una lesión precursora benigna avanzando a un tumor *borderline* (intermedio) hasta la aparición del carcinoma de bajo grado. Dentro de este grupo se incluyen el de células claras el cual es intermedio entre los dos subtipos, el endometrioide de bajo grado, mucinosos, seroso de bajo grado y transicionales. Estas neoplasias a menudo presentan mutaciones de genes que codifican las proteinquinases como el KRAS, BRAF, PIK3CA y el ERBB2, y otras alteraciones como PTEN y CTNNB1.^{2,10,12}

Carcinoma de células claras

Epidemiología: hay marcada variabilidad geográfica, a nivel de Norteamérica y Europa es el tercer subtipo más común de carcinoma de ovario con una prevalencia estimada de 1 a 12% siendo más alta en Japón llegando hasta el 25%.^{13,14} La edad promedio de aparición es entre 50 y 53 años.⁵

Hallazgos patológicos: a nivel macroscópico presenta un rango de tamaño promedio de 15 centímetros, casi siempre unilateral, tipo quístico unilocular con contenido cetrino o mucinoso. Al microscopio está compuesto de células con glucógeno, abundante cito-

plasma claro y células tipo tachuela. Puede haber atipia nuclear de leve a severa. Se encuentran patrones arquitecturales como el tubuloquístico, papilar, sólido y mezcla de ellos. Los estudios de inmunohistoquímica muestran perfil Ck7 (+) y Ck 20 (-)¹⁵, además negatividad para receptores de estrógenos, progestágenos y WT-1. El factor nuclear hepatocitario 1 β es un nuevo marcador de inmunohistoquímica positivo en este tipo de tumor.^{16,17}

Carcinogénesis y biología molecular: está asociado con endometriosis y las consecuentes aberraciones moleculares secundarias al proceso inflamatorio. Las alteraciones genéticas más frecuentes son mutaciones ARID1A and PIK3CA y más raras las BRCA1 and BRCA2.^{13,14,18}

Carcinoma endometriode

Epidemiología: prevalencia entre 10 y 15 % de los carcinomas de ovario. Su edad de aparición es en la quinta década de la vida, alrededor de los 55 años.⁵

Hallazgos patológicos: macroscopía presenta un rango de tamaño promedio de 15 centímetros. Al corte es sólido o quístico con contenido cetrino, y a veces mucinoso, con excepción de los originados a partir de quistes endometriósicos en los cuales el contenido es achocolatado. A nivel microscópico se caracteriza por un patrón de crecimiento infiltrativo con glándulas anguladas con espacios irregulares dentados a menudo asociadas con edema o inflamación.^{5,10} Los estudios de inmunohistoquímica muestran positividad para Ck7, EMA, receptores de estrógenos y progestágenos; negatividad para Ck20, WT-1 y p16.

Carcinogénesis y biología molecular: la asociación entre endometriosis y carcinoma endometriode está bien documentada. Se ha encontrado con frecuencia mutación del PTEN y del CTNNB.¹⁹

Carcinoma mucinoso

Epidemiología: la prevalencia se encuentra alrededor de 2.4% de los carcinomas de ovario, siendo más comunes las formas *borderline* y benignas que el carcinoma.^{20,21} Su rango de edad es en personas más jóvenes

que el resto de carcinomas de ovario con un rango entre 36 y 50 años.

Hallazgos patológicos: a la macroscopía son por lo general masas quísticas grandes multiloculadas con abundante contenido mucoide, el tamaño promedio es de 18 centímetros, pueden ser primarios de ovario o metastásicos, siendo a menudo los primarios unilaterales y de mayor tamaño. Al microscopio se distinguen dos subtipos, intestinal y endocervical. El primero se caracteriza por espacios quísticos delineados por epitelio mucinoso de tipo gastrointestinal con estratificación y puede formar papilas filiformes con invasión estromal de más de 3 mm. El carcinoma mucinoso invasivo se subdivide en tipo expansivo o confluyente y tipo infiltrativo. El primero se define como la presencia de áreas complejas papilares o glandulares espalda contra espalda, con muy poco o sin estroma. El infiltrativo muestra desde pequeñas glándulas, nidos o células tumorales individuales infiltrando al estroma y tiende a ser más agresivo en la clínica que el expansivo.^{21,22}

Carcinogénesis y biología molecular: las vías para explicar el origen de estos tumores invasivos aún no está bien definida, hay teorías que van desde una evolución de benigno a maligno hasta cambios mutacionales que resultan en un tumor de alto grado. Se ha logrado identificar hasta en 43 a 57% mutaciones en el K-ras, pero también se han visto en el gen supresor tumoral p 53. No se han identificado mutaciones en el BRCA.^{13,18,21,23}

Carcinomas serosos de bajo grado

Epidemiología: la prevalencia es de 6 al 10% de los carcinomas serosos de ovario y de 5 a 8% de los cánceres de ovario. La edad de aparición es en promedio 45 años.^{24,25}

Hallazgos patológicos: a nivel macroscópico el tamaño promedio de la lesión es de 8 cm y en el tumor invasivo llega a 11 cm, con compromiso de la superficie hasta en 55% de los casos. Dependiendo del grado de diferenciación pueden tener en el carcinoma de bajo grado papilas, aspecto quístico y muy poca necrosis, a diferencia de los carcinomas de alto grado con abundante proliferación epitelial y complejidad con formación de papilas mostrando distribución mi-

cropapilar e infiltración estromal de más de 3 mm. Hay la variante psamomatosa en la cual se aprecian cuerpos de psamomma que ocupan más del 70% del tumor. En la inmunohistoquímica se puede apreciar marcación por lo regular negativa con p53 y positivos WT-1, EMA, Ck7 y CA125.^{24,25}

Carcinogénesis y biología molecular: se han propuesto varias teorías para explicar el origen de estos carcinomas.²⁶ El concepto tradicional es que las lesiones se derivan de inclusiones epiteliales ováricas formadas por epitelio de la superficie ovárica invaginada con metaplasia mülleriana. Otra teoría es que el tumor se deriva de un sistema mülleriano secundario, estos quistes forman los tumores serosos y su proliferación induce la subsecuente obliteración del parénquima ovárico adyacente. Por último se ha planteado una nueva teoría en la cual los carcinomas serosos de bajo grado se originan de la trompa uterina, donde se sugiere que las células tubáricas se pueden implantar en la superficie ovárica, volverse quistes de inclusión y luego neoplasias serosas. A nivel molecular estos tumores se caracterizan por ser genéticamente estables y tener bajo número de mutaciones. Dentro de las mismas las más comunes son las del KRAS y BRAF.^{10,24,27}

Carcinoma de células transicionales (Brenner)

Epidemiología: comprenden el 10% de los tumores ováricos epiteliales. Casi todos benignos siendo las formas transicionales y malignas muy raras. La edad promedio de presentación es 56 años.^{5,28}

Hallazgos patológicos: para poder hacer el diagnóstico de tumor de Brenner maligno se debe evidenciar un componente benigno dentro o contiguo al tumor. A nivel macroscópico el tamaño tumoral llega hasta 25 cm con promedio de 14 cm, su apariencia es sólida y quística, con estructuras polipoides, focos de hemorragia, necrosis y en la mitad de ellos calcificaciones intramurales. El contenido quístico puede ser acuoso o mucinoso. A nivel microscópico el rasgo característico es pliegues papilares gruesos a menudo alargados con centro fibrovasculares revestidos por epitelio transicional similar al urotelio. Se puede apreciar patrón sólido hasta en la mitad de los casos. El componente invasivo a nivel estromal se caracteriza por crecimiento

infiltrativo de epitelio en la base de la papila, en el área quística o en zonas extensas de proliferación epitelial sólida con escaso o ningún soporte fibrovascular. Se ve atipia citológica severa, actividad mitótica prominente y a menudo calcificaciones estromales. A la inmunohistoquímica son positivos para Ck7, presentan reactividad para WT-1, p16 y p53 (células transicionales), marcación débil para EGFR, Ras y ciclinaD1. Son negativos para Ck 20.²⁸⁻³¹

Carcinogénesis y biología molecular: dentro de este grupo hay que separar el tumor de Brenner del carcinoma de células transicionales, este último una variante del carcinoma seroso de alto grado y por lo tanto un tipo II. Basados en lo anterior ambas entidades tienen vías diferentes de carcinogénesis. El tumor de Brenner presenta activación del PI3K/AKT, mientras el carcinoma de células transicionales tiene mutaciones en el p53.

Tumores tipo II

En su amplia mayoría son carcinomas serosos de alto grado agresivos desde el principio, con crecimiento rápido y a menudo diagnosticados en fases avanzadas, por lo que representan la alta mortalidad por cáncer de ovario. Se creía que surgían de novo, pero recientes estudios han evidenciado que pueden derivarse de carcinomas intraepiteliales, la mayoría de los cuales han sido detectados en las fimbrias tubáricas, pero aún no está claro qué proporción de carcinomas tipo II derivan de la trompa. Hacen falta más estudios de este tipo y caracterización por poblaciones para comprender mejor este tema. Más del 75 % de estos tumores tienen mutaciones TP53. Dentro de este grupo se incluyen los carcinomas seroso de alto grado, endometrioides de alto grado, indiferenciados y carcinosarcomas. Debido a que el prototipo de estos tumores es el carcinoma seroso de alto grado, vamos a revisarlo en detalle.^{10,29}

Carcinomas serosos de alto grado

Epidemiología: es el tipo más común de cáncer de ovario, ocurre entre la sexta y séptima década de la vida con edad promedio entre 57 y 63 años. En su gran mayoría se diagnostican en fases avanzadas de la enfermedad.²⁹

Hallazgos patológicos: dos terceras partes de los casos son bilaterales. Su tamaño es variable desde microscópico hasta 20 cm, por lo general multiloculares, solidoquisticos, con papilas friables blandas y contenido seroso en los quistes. La superficie externa puede ser lisa pero a menudo tiene papilas, además se aprecian focos de necrosis y de hemorragia. A nivel microscópico los carcinomas serosos de alto grado muestran patrones papilares complejos y marcada atipia citológica. Puede haber varios patrones como el laberíntico con espacios como hendiduras, glandular, cribiforme y villoglandular. Se identifican células pleomorfas con atipia celular marcada (variación >3:1 tamaño y forma nuclear) y recuento mitótico elevado por lo general >12 en diez campos de alto poder. La inmunohistoquímica revela perfil Ck7 (+), reactividad en células tumorales para EMA, WT-1, BRCA1, p53, p16 (estas dos últimas deben ser fuertes y difusas para ser consideradas positivas), la calretinina muestra positividad citoplasmática débil y el BCL-2 es positivo hasta en un tercio de los casos. Es negativo con Ck20.^{10,29}

Carcinogénesis y biología molecular: los carcinomas serosos de alto grado muestran mutaciones en TP53 en más del 80% de los casos e índices de proliferación celular Ki67 altos (entre 50 y 75%), además rearrreglos cromosómicos frecuentes que podrían estar reflejando el alto grado de inestabilidad genética. Se considera que entre 10 y 15% de los carcinomas de ovario son hereditarios y dentro de estos las alteraciones en los genes BCRA1 y BCRA2 están asociados en más del 90% de estos casos, considerándose el riesgo de desarrollar cáncer de ovario en cerca de 40 a 50% para pacientes con mutaciones en BCRA1 y 20 a 30% en BCRA2, por lo que las mujeres con estas mutaciones tienen mayor riesgo de desarrollar carcinomas serosos de alto grado.^{32,33}

Se había planteado que estos carcinomas de alto grado aparecían de “novo” pero desde el año 2001 Piek y col.³⁴ encontraron en salpinguectomías de pacientes con BRAC positivos e historia familiar fuerte de cáncer ovárico, alteraciones en el epitelio semejantes a las del carcinoma seroso de alto grado pero sin la invasión estromal, dando paso a una nueva teoría

de carcinogénesis en la que se presume que estos tumores se derivan de la trompa uterina. Basados en lo anterior se plantea primero el término de SCTIs (carcinoma seroso tubárico intraepitelial) encontrándose en 57 a 100% de los casos en la porción distal de la trompa y que se caracterizan por estratificación epitelial, atipia nuclear y pérdida de las células ciliadas, con hallazgos inmunohistoquímicos que revelan expresión difusa e intensa de p53 y un alto índice de proliferación celular (>40%). Otro concepto a considerar es el del *p53 signature* el cual consiste en tramos cortos de epitelio tubárico a nivel de fimbrias con morfología normal pero que con inmunohistoquímica son positivos para p53 y tienen un índice de proliferación de ki67 mayor al del epitelio tubárico normal, pero en menor grado al de los SCTIs, pues se necesitan por lo menos doce células secretoras con este perfil.^{29,35-37}

Ampliando en investigaciones se encontró otro tipo de lesión denominada STILs (lesión serosa tubárica intraepitelial) en la cual porciones tubáricas muestran sobreexpresión de p53 y bajo índice de proliferación celular Ki67 (10-40%) y evidencia de daño genético demostrado por inmunorreactividad para H2AX. Estas dos lesiones SCTIs y STILs se localizan sobre todo en el fin de las fimbrias tubáricas, pero se evidenció que en otros segmentos de las trompas se hallaban lesiones que se denominaron SCOUTs, las cuales son benignas, de aparición más temprana y consisten en una sucesión de al menos 30 células secretoras con apariencia pseudoestratificada y una baja expresión de PAX2 y Ki67, por lo general sin expresión de p53, distribuidas a lo largo de toda la trompa, lo cual constituye un punto a favor de la salpinguectomía profiláctica en vez de la fimbriectomía³⁷⁻³⁹ (**Figura 1**).

Con base en lo anterior se recomienda a todos los patólogos procesar las trompas uterinas según al protocolo SEE-FIM el cual ha demostrado detectar carcinomas tubáricos ocultos en al menos el 17% de los casos. El mismo consiste en fijar las trompas por lo menos cuatro horas para reducir el riesgo de daño del epitelio, se practican cortes longitudinales (en 4 partes) con posteriores cortes transversales (cada 2-3 milímetros) de la parte final de la fimbria.⁴⁰



Figura 1. Secuencia de lesiones en la trompa uterina.

Carcinomas indiferenciados

Epidemiología: comprenden menos del 1% de todos los carcinomas invasivos ováricos, la edad promedio de aparición es alrededor de 60 años y la mayoría debutan en fases avanzadas de la enfermedad. En mujeres menores de 40 años se presenta el carcinoma de células pequeñas asociado con hipercalcemia.^{29,41}

Hallazgos patológicos: muestran características que no se identifican con cualquiera de los tipos celulares de neoplasias epiteliales superficiales del ovario, por lo que si hay algún elemento como glándulas o papilas se excluye este tipo de tumor. Hay cuatro tipos de carcinomas indiferenciados ováricos primarios: carcinoma indiferenciado NOS, carcinoma neuroendocrino de células no pequeñas, carcinoma de células pequeñas de tipo hipercalcémico y carcinoma de células pequeñas de tipo pulmonar. Al microscopio predomina el patrón sólido con amplias áreas de necrosis. Se aprecian láminas de células pleomorfas grandes con características nucleares de alto grado y por lo general con citoplasma abundante eosinofílico. El tipo de células no pequeñas suele estar asociado con otro tipo celular de carcinoma epitelial de superficie, en especial el mucinoso.^{29,42}

Carcinogénesis y biología molecular: se ha asociado con mutaciones en TP53 y hace poco con mutaciones somáticas en SMARCA4.⁴³

Tumor mesodérmico mixto maligno (carcinosarcoma)

Epidemiología: comprende cerca del 7.5% de los carcinomas ováricos en Estados Unidos, por lo general ocurre en mujeres posmenopáusicas con una edad media de 65 años, debutando en estados avanzados.^{29,44,45}

Hallazgos patológicos: son tumores grandes de tamaño promedio entre 15 y 20 centímetros, con áreas masivas de hemorragia y necrosis. A la histología es bifásico con componentes malignos epitelial y mesenquimal. El primero es por lo regular seroso de alto grado o endometriode de alto grado, pero también cualquiera de los otros tipos celulares epiteliales de la superficie ovárica. El componente sarcomatoso puede ser homólogo o heterólogo. El primero está compuesto por células fusiformes o epiteliodes con marcada atipia nuclear e índice mitótico elevado, los elementos heterólogos más frecuentes son cartílago, osteoide y rabiomioblastos. Se aprecia además cambio mixoide con glóbulos hialinos. La proporción entre cada componente es variable. Cuando hacen metástasis es componente epitelial es el que más se encuentra.^{29,44,46}

Carcinogénesis y biología molecular: la histogénesis ha sido sujeta a varios debates, se han propuesto teorías como la colisión entre un carcinoma y un sarcoma, o bien la combinación en la cual ambos componentes provienen de una célula madre común, pero en el mo-

mento la más aceptada es la teoría de la conversión la cual postula que los sarcomas derivan del carcinoma, debido a que estudios genéticos y de inmunohistoquímica evidencian que corresponden a carcinomas metaplásicos.⁴⁴ La mutación de TP53 se considera la alteración genética más común de estos tumores (hasta 60%) seguida por la mutación en el PI3KCA que se ha observado hasta en 19% de los casos.^{44,47}

Conclusiones

Con los nuevos cambios en el entendimiento de la carcinogénesis de los carcinomas del epitelio superficial del ovario dividiéndolos en dos grupos, lleva a que se produzca un cambio en el manejo médico de estas entidades. Los tipo I son tumores indolentes con una clara secuencia bien definida de adenoma-carcinoma, mientras tipo II o neoplasias agresivas, de alto grado y con una clara asociación con la mutación en TP53 y que cada vez aumenta la evidencia de que puedan originarse del epitelio distal de la trompa uterina.

Con todo lo anterior se busca entrar en una nueva etapa de tratamientos individualizados con especial énfasis en factores de riesgo, utilizando biomarcadores y perfiles genéticos como la unificación de criterios para el manejo de lesiones benignas, preferir la salpinguectomía en vez de fimbriectomía o por qué no considerar salpinguectomía para todas las pacientes a las que se les realice histerectomía por patologías benignas.⁴⁸ Todo ello con la esperanza de que en un futuro cercano se pueda lograr prevenir o curar el carcinoma del ovario.⁴⁹⁻⁵¹

Referencias

1. International Agency for research On Cancer. Globocan 2012. Estimated incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 [monograph on the Internet]. Lyon, France: Worl Health Organisation; 2012 [cited 2015 Mar 10]. Disponible en: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx.
2. Lim D, Oliva E. Precursors and pathogenesis of ovarian carcinoma. *Pathology*. 2013; 45(3):229-42.
3. Gong TT, Wu QJ, Vogtmann E, Lin B, Wang YL. Age at menarche and risk of ovarian cancer: a meta-analysis of epidemiological studies. *Int J Cancer*. 2013; 132(12):2894-900.
4. Faber MT, Kjær SK, Dehlendorff C, Chang-Claude J, Andersen KK, Hogdall E, et al. Cigarette smoking and risk of ovarian cancer: a pooled analysis of 21 case-control studies. *Cancer Causes Control*. 2013; 24(5):989-1004
5. Blaustein A, Kurman RJ, Elleson LH, Ronnett BM. Patología del tracto genital femenino de Blaustein. 7th ed. Caracas : Amolca; 2014.
6. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature*. 2011; 474(7353):609-15.
7. Nova-Vargas A. [Natural history of ovary cancer]. *Ginecol Obstet Mex*. 2014; 82(9):613-22.
8. Farghaly SA. The role of oral contraceptive pills (OCPs) in chemoprevention of epithelial ovarian cancer in women with mutant BRCA1 and BRCA2 Genes. *J Cancer Sci Ther*. 2013; 5(8): 1000-124.
9. Kohn EC, Hurteau J. Ovarian cancer : making its own rules-again. *Cancer*. 2013; 119(3):474-6.
10. Koshiyama M, Matsumura N, Konishi I. Recent concepts of ovarian carcinogenesis: type I and type II. *Biomed Res Int*. 2014;2014:934261.
11. Jelovac D, Armstrong DK. Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer. *CA Cancer J Clin*. 2011; 61(3):183-203.
12. Prat J. New insights into ovarian cancer pathology. *Ann Oncol*. 2012 Sep;23 Suppl 10:x111-7.
13. del Carmen MG, Birrer M, Schorge JO. Clear cell carcinoma of the ovary: a review of the literature. *Gynecol Oncol*. 2012; 126(3):481-90.
14. Okamoto A, Glasspool RM, Mabuchi S, Matsumura N, Nomura H, Itamochi H, et al. Gynecologic cancer inter group (GCIG) consensus review for clear cell carcinoma of the ovary. *Int J Gynecol Cancer*. 2014; 24(9 Suppl 3):S20-5.
15. Dabbs DJ. Diagnostic immunohistochemistry. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2014. 960 p.
16. Tsuchiya A, Sakamoto M, Yasuda J, Chuma M, Ohta T, Ohki M, et al. Expression profiling in ovarian clear cell carcinoma: identification of hepatocyte nuclear factor-1 beta as a molecular marker and a possible molecular target for therapy of ovarian clear cell carcinoma. *Am J Pathol*. 2003; 163(6):2503-12.
17. Okamoto T, Mandai M, Matsumura N, Yamaguchi K, Kondoh H, Amano Y, et al. Hepatocyte nuclear factor-1beta (HNF-1beta) promotes glucose uptake and glycolytic activity in ovarian clear cell carcinoma. *Mol Carcinog*. 2015 ;54(1):35-49.
18. Maeda D, Shih Ie M. Pathogenesis and the role of ARID1A mutation in endometriosis-related ovarian neoplasms. *Adv Anat Pathol*. 2013; 20(1):45-52.
19. Kajihara H, Yamada Y, Shigetomi H, Higashiura Y, Kobayashi H. The dichotomy in the histogenesis of endometriosis-associated ovarian cancer: clear cell-type versus endometrioid-type adenocarcinoma. *Int J Gynecol Pathol*. 2012; 31(4):304-12.
20. Shappell HW, Riopel MA, Smith Sehdev AE, Ronnett BM, Kurman RJ. Diagnostic criteria and behavior of ovarian seromucinous (endocervical-type mucinous and mixed cell-type) tumors: atypical proliferative (borderline) tumors, intraepithelial, microinvasive, and invasive carcinomas. *Am J Surg Pathol*. 2002; 26(12):1529-41.
21. Ledermann JA, Luvero D, Shafer A, O'Connor D, Mangili G, Friedlander M, et al. Gynecologic cancer intergroup (gcig) consensus review for mucinous ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2014; 24(9 Suppl 3):S14-9.
22. Frumovitz M, Schmeler KM, Malpica A, Sood AK, Gershenson DM. Unmasking the complexities of mucinous ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2010; 117(3):491-6.
23. Rechsteiner M, Zimmermann AK, Wild PJ, Caduff R, von Teichman A, et al. TP53 mutations are common in all subtypes of epithelial ovarian cancer and occur concomitantly with KRAS mutations in the mucinous type. *Exp Mol Pathol*. 2013 Oct;95(2):235-41.
24. Gourley C, Farley J, Provencher DM, Pignata S, Mileskkin L, Harter P, et al. Gynecologic cancer intergroup (GCIG) consensus review for ovarian and primary peritoneal low-grade serous carcinomas. *Int J Gynecol Cancer*. 2014; 24(9 Suppl 3):S9-s13.
25. McCluggage WG. Morphological subtypes of ovarian carcinoma: a review with emphasis on new developments and pathogenesis. *Pathology*. 2011; 43(5):420-32.
26. Boyd J, Luo B, Peri S, Wirchansky B, Hughes L, Forsythe C, et al. Whole exome sequence analysis of serous borderline tumors of the ovary. *Gynecol Oncol*. 2013; 130(3):560-4.

27. Grisham RN, Iyer G, Garg K, DeLair D, Hyman DM, Zhou Q et al. BRAF Mutation is associated with early stage disease and improved outcome in patients with low-grade serous ovarian cancer. *Cancer*. 2014; 119(3):548-54.
28. Ingin RJ, Andola SK, Zubair AA. Transitional cell carcinoma of the ovary: case series and review of literature. *J Clin Diagn Res*. 2014; 8(8):FD07-8.
29. Kurman RJ, Elleson LH, Ronnett BM. *Patología del tracto genital femenino de Blaustein*. 7a ed. Caracas: Amolca; 2014.
30. Roma AA, Masand RP. Ovarian Brenner tumors and Walthard nests: a histologic and immunohistochemical study. *Hum Pathol*. 2014; 45(12):2417-22
31. Kommos F, Kommos S, Eichhorn J, Schmidt D. [Transitional cell carcinoma of the ovary. Morphological and clinical features]. *Pathologe*. 2007; 28(3):209-14.
32. Hannibala CG, Vang R, Junge J, Kjaerbye-Thygesen A, Kurman RJ, Kjaer SK. A Binary histologic grading system for ovarian serous carcinoma is an independent prognostic factor: a population-based study of 4,317 women diagnosed in denmark 1978-2006. *Gynecol Oncol*. 2012;125(3):655-60.
33. Diniz PM, Carvalho JP, Baracat EC, Carvalho FM. Fallopian tube origin of supposed ovarian high-grade serous carcinomas. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011; 66(1):73-6.
34. Piek JM, van Diest PJ, Zweemer RP, Jansen JW, Poort-Keesom RJ, Menko FH, et al. Dysplastic changes in prophylactically removed Fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer. *J Pathol*. 2001; 195(4):451-6.
35. Kurman RJ. Origin and molecular pathogenesis of ovarian high-grade serous carcinoma. *Ann Oncol*. 2013; 24 Suppl 10:x16-21.
36. Yemelyanova A, Vang R, Kshirsagar M, Lu D, Marks MA, Shih Ie M, et al. Immunohistochemical staining patterns of p53 can serve as a surrogate marker for TP53 mutations in ovarian carcinoma: an immunohistochemical and nucleotide sequencing analysis. *Mod Pathol*. 2011; 24(9):1248-53.
37. Chene G, Rahimi K, Mes-Masson AM, Provencher D. Surgical implications of the potential new tubal pathway for ovarian carcinogenesis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2013; 20(2):153-9.
38. Chen EY, Mehra K, Mehrad M, Ning G, Miron A, Mutter GL, et al. Secretory cell outgrowth, PAX2 and serous carcinogenesis in the Fallopian tube. *J Pathol*. 2010; 222(1):110-6.
39. Kuhn E, Kurman RJ, Vang R, Sehdev AS, Han G, Soslow R, et al. TP53 mutations in serous tubal intraepithelial carcinoma and concurrent pelvic high-grade serous carcinoma - evidence supporting the clonal relationship of the two lesions. *J Pathol*. 2012; 226(3):421-6.
40. Rabban JT, Krasik E, Chen LM, Powell CB, Crawford B, Zaloudek CJ. Multistep level sections to detect occult fallopian tube carcinoma in risk-reducing salpingo-oophorectomies from women with BRCA mutations: implications for defining an optimal specimen dissection protocol. *Am J Surg Pathol*. 2009; 33(12):1878-85.
41. Reed NS, Pautier P, Avall-Lundqvist E, Choi CH, du Bois A, Friedlander M, et al. Gynecologic cancer intergroup (GCIg) consensus review for ovarian small cell cancers. *Int J Gynecol Cancer*. 2014; 24(9 Suppl 3):S30-4.
42. Ki EY, Park JS, Lee KH, Bae SN, Hur SY. Large cell neuroendocrine carcinoma of the ovary: a case report and a brief review of the literature. *World J Surg Oncol*. 2014; 12(1):314.
43. Ramos P, Karnezis AN, Craig DW, Sekulic A, Russell ML, Hendricks WP, et al. Small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type, displays frequent inactivating germline and somatic mutations in SMARCA4. *Nat Genet*. 2014; 46(5):427-9.
44. Berton-Rigaud D, Devouassoux-Shisheboran M, Ledermann JA, Leitao MM, Powell MA, Poveda A, et al. Gynecologic cancer intergroup (GCIg) consensus review for uterine and ovarian carcinosarcoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2014; 24(9 Suppl 3):S55-60.
45. Lamb MR, Gertsen E, Middlemas E. Carcinosarcoma of the ovary: case report and literature review. *Tenn Med*. 2012; 105(3):41-2.
46. del Carmen MG, Birrer M, Schorge JO. Carcinosarcoma of the ovary: a review of the literature. *Gynecol Oncol*. 2012; 125(1):271-7.
47. Growdon WB, Roussel BN, Scialabba VL, Foster R, Dias-Santagata D, Iafrate AJ, et al. Tissue-specific signatures of activating PIK3CA and RAS mutations in carcinosarcomas of gynecologic origin. *Gynecol Oncol*. 2011; 121(1):212-7.
48. Reade CJ, Finlayson S, McAlpine J, Tone AA, Fung-Kee-Fung M, Ferguson SE. Risk-reducing salpingectomy in Canada: a survey of obstetrician-gynaecologists. *J Obstet Gynaecol Can*. 2013; 35(7):627-34.
49. Yokoyama Y, Mizunuma H. Recurrent epithelial ovarian cancer and hormone therapy. *World J Clin Cases*. 2013; 1(6):187-90.
50. Schenberg T, Mitchell G. Prophylactic bilateral salpingectomy as a prevention strategy in women at high-Risk of ovarian cancer: a mini-review. *Front Oncol*. 2014;4:1-4
51. Kurta ML, Edwards RP, Moysich KB, McDonough K, Bertolet M, Weissfeld JL, et al. Prognosis and conditional disease-free survival among patients with ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2014; 32(36):4102-12.



INFECCIÓN URINARIA EN PEDIATRÍA

Margarita Ardila MD*, Marcela Rojas MD**, Gina Santisteban MD**, Andrea Gamero MD**
Angélica Torres MD**

Resumen

La infección de las vías urinarias es una patología frecuente en la edad infantil, por lo que el médico general, el pediatra y los involucrados en el diagnóstico y manejo del niño afectado están en la obligación de conocer las actualizaciones sobre el mecanismo fisiopatológico, métodos diagnósticos y tratamientos actuales. Se hace énfasis en la prevención, el uso racional de antibioticoterapia y los nuevos enfoques terapéuticos que se pueden ofrecer.

Palabras clave: infección del tracto urinario, pielonefritis, sepsis, diagnóstico, tratamiento.

Abreviaturas: ITU, infección del tracto urinario; RVU, reflujo vesicoureteral.

URINARY TRACT INFECTION IN CHILDREN

Abstract

Urinary tract infection (UTI) is a common illness in children, thus the general practitioner, the pediatrician and those involved in the diagnosis and management of the affected child must keep updated on UTI physiopathology, diagnostic methods and current treatments. We emphasize on prevention, rational use of antibiotic therapy and new therapeutic approaches available.

Key words: urinary tract infection, pyelonephritis, sepsis, diagnosis, treatment.

Fecha recibido: septiembre 18 de 2014 - Fecha aceptado: octubre 29 de 2014

* Pediatra Hospital de San José. Profesor Titular, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

** Residente III de Pediatría, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

Introducción

La infección del tracto urinario (ITU) es una patología frecuente en la infancia y corresponde a un buen porcentaje de las visitas al servicio de urgencias pediátricas.¹⁻⁴ Es reconocida como causa de enfermedades agudas y crónicas con una gran morbilidad.² Por tanto es crucial conocer la patogénesis de la infección urinaria, los factores de riesgo, diagnóstico y el uso apropiado de antibióticos en nuestro medio.^{2,5-8} La ITU tiene una alta incidencia durante la infancia apareciendo en cerca de 7% de los niños febriles menores de un año y es un indicador de anomalías anatómicas, como el reflujo vesicoureteral (RVU), y funcionales. El RVU aparece en 25% de las primeras infecciones urinarias, siendo el 85% de estos casos de bajo grado⁹ y se relaciona con recurrencia de ITU y cicatrices, siendo estas últimas las determinantes del riesgo de daño renal.² El diagnóstico a tiempo de una ITU y su tratamiento adecuado pueden prevenir complicaciones a corto plazo como una pielonefritis severa o sepsis de origen urinario que aparece hasta en 30% de recién nacidos y 20% en lactantes menores de tres meses³, así como secuelas a largo plazo que incluyen cicatrices renales las cuales tendrán una mayor incidencia en los menores de un año (5-10%), hipertensión arterial y por último insuficiencia renal crónica y necesidad de trasplante.¹⁰ Por todo lo anterior es de gran importancia tener conceptos claros y actualizados. Para lograrlo se hace una revisión de la literatura acerca de la definición y demás ítems mediante búsqueda basada en términos definidos por descriptores en ciencias de la salud (DECS), utilizando las bases de datos en inglés de *PUBMED*, *HINARI*, *OVID* y datos en español de *LILACS* y *SCIELO*. Se revisaron 60 artículos, 50 en texto completo, los cuales se incluyen por pertinencia y novedad.

Definición

Infección urinaria: es la invasión, multiplicación e inflamación por un uropatógeno reconocido en cualquier localización del tracto urinario.^{2,3,11}

Bacteriuria: presencia de bacterias en la orina con o sin infección de vías urinarias.^{3,12}

Bacteriuria significativa: aislamiento de un uropatógeno en un cultivo de orina, más de 100.000 unidades formadoras de colonias (UFC/ml) por micción espontánea, de cualquier crecimiento bacteriano por punción suprapúbica, o de 10.000 a 50.000 UFC por sonda vesical.³ La bacteriuria se puede clasificar a su vez en sintomática que corresponde a la verdadera infección de vías urinarias, asintomática y complicada.

La primera se clasifica por su localización^{2,3}: *pielonefritis* conocida también como ITU alto. Se localiza a nivel del sistema pielocalicial y parénquima renal.²⁻¹⁰ Se caracteriza por fiebre alta (mayor o igual a 38.0°C)¹³, lo que hace que en la actualidad se conozca como ITU febril, asociada con síntomas sistémicos, dolor abdominal, malestar general, náuseas, emesis y diarrea ocasional. Es más frecuente en menores de dos años y puede ser complicada. *Cistitis*, llamada ITU bajo. Se debe a la inflamación de la mucosa vesical con urgencia, disuria, frecuencia y hematuria. No se asocia con fiebre o compromiso sistémico.¹⁰ Se presenta en niñas mayores de dos años y por lo regular no hay malformación anatómica de base.^{2,3} *Uretritis*, inflamación de la mucosa uretral con síntomas como disuria, frecuencia, enuresis secundaria, piuria y bajo recuento de colonias en la orina (<10³).¹³ La *bacteriuria asintomática* es un hallazgo incidental en un niño por lo demás sano y asintomático con un recuento significativo de colonias bacterianas en el urocultivo.¹³ La *bacteriuria complicada* cursa con un recuento significativo de colonias bacterianas en el urocultivo en un paciente con alteración anatómica o funcional de base (hidronefrosis, hidrouréter y RVU entre otros).^{2,3,13}

A su vez la infección urinaria puede clasificarse en²: *recurrente* con aislamiento del germen después de haber tenido un cultivo estéril; *recaída*, aislamiento del mismo patógeno a pesar del manejo antibiótico adecuado; y *reinfección*, aislamiento de un germen diferente después de dos semanas del tratamiento inicial.

Epidemiología

La ITU constituye uno de los principales motivos de consulta en el servicio de urgencias de pediatría en nuestro medio y a nivel mundial, correspondiendo al

14% de las visitas al año.¹³ Se considera una prevalencia de 4 a 7% en menores de dos años con fiebre de origen desconocido, siendo este el grupo etéreo de más alto riesgo.^{3,4,8,14} La prevalencia de ITU está entre 2.1 y 5.2 % con una distribución por sexo de 0.7% en niñas y 2.7% en niños en el primer año de vida, entre el año y los cinco se observa una distribución de 0,9 a 1,4% en las niñas y de 0,1 a 0,2% en los varones por año.^{2,3,11,12} Los menores de seis meses no circuncidados tienen 10 a 12 veces mayor riesgo^{1-3,12}, aunque este procedimiento se considera benéfico solo en aquellos con alto riesgo de recurrencia (RVU o ITU recurrente) donde la circuncisión reduce la posibilidad de una nueva ITU en 10 a 30%. No se ven iguales beneficios en los de bajo riesgo (NNT 4-11:1 vs NNT 111:1).¹⁵ En adolescentes la incidencia de ITU es de 2% siendo prevalente en el sexo femenino.¹³ Se considera que de 50 a 80% de las ITU con compromiso clínico pueden cursar con pielonefritis. Los menores de dos años son los que presentan mayor posibilidad de desarrollarla, siendo un riesgo para cicatriz e insuficiencia renal crónica, por lo que se hace importante la identificación de estos niños para estudiarlos, instaurar tratamiento temprano y realizar seguimiento.^{3,5,6,8} La recurrencia de ITU antes del año de vida es cerca de 75% en los niños y después del primer año de vida las niñas presentan recurrencias en 40% y los varones en 30%.⁶

Factores predisponentes

Se ha demostrado que pueden ser por una interacción entre factores del huésped, que depende de la función e integridad del tracto urinario, competencia del sistema inmune innato y de la virulencia bacteriana.¹⁶⁻¹⁸ Los más importantes son:

- Las mujeres tienen mayor riesgo por ser la uretra más corta.
- No circuncisión.
- Hipercalciuria: se recomienda su determinación en infecciones urinarias recurrentes.
- Presencia de alteraciones anatómicas o funcionales del tracto urinario.

- Fenotipo sanguíneo p1: mayor tendencia a ser portador de *E. coli* P fimbrias (+), favorecen su adhesión al endotelio urinario.
- Estreñimiento y síndrome de eliminación disfuncional: se considera anormal menos de 4 micciones por día y de 3 deposiciones a la semana. Los hábitos miccionales o de higiene poco adecuados (retención urinaria, mala técnica de limpieza perineal).
- Diagnóstico previo de pielonefritis aguda e infecciones urinarias previas recurrentes.
- Menores de dos años.
- Retardo en iniciar el tratamiento antibiótico (no baja el riesgo de cicatrices renales).
- Uropatía obstructiva y vejiga neurogénica.
- Colonización fecal y perineal.
- Estados de inmunodepresión.
- Actividad sexual o abuso sexual.
- Embarazo.
- Polimorfismos en el factor de crecimiento endotelial vascular y factor de crecimiento B1.^{16,19}
- Presencia de sondas o catéteres.

Etiología

La mayor parte de los agentes causantes son bacterias de origen entérico^{2,3}, 93% gram negativos, 6% cocos gram positivos y 1% levaduras, virus, protozoarios o parásitos. Dentro de los patógenos más comunes en la ITU están^{3,8,11} *Escherichia coli* 76-90%³, *Klebsiella* 0.5-8%, *Proteus sp.* 0.5-6%, *Stafilococcus sp.* 1-5%, *Enterococcus* 8%, *Pseudomonas* 2-6% y *Serratia* 0.8%. La *Pseudomonas aeruginosa* es el patógeno más frecuente en adultos. Se puede encontrar en niños que han recibido largas profilaxis o antibioticoterapia reciente durante el curso de una hospitalización.²⁰ También se puede producir ITU de tipo vírico (adenovirus y BK virus) como causa de cistitis. Las infecciones por hongos como *Cándida* se pueden encontrar en niños inmunocomprometidos, diabéticos o con cateterismo

vesical permanente, en especial si han recibido manejo antibiótico por largo tiempo.¹⁰ Por lo general, las infecciones nosocomiales son más difíciles de tratar y están causadas por distintos organismos, como *E. coli*, *Candida*, *Enterococcus*, *Enterobacter* y *Pseudomona*.^{2,8}

Patogenia

Una vez la bacteria alcanza el tracto urinario puede ser expulsada por el vaciado de la orina o adherirse al uroepitelio. En este momento factores de virulencia como las diferentes clases de fimbrias pueden ayudar a favorecer que se presente la infección.²¹ El microambiente del tracto urinario, como las anomalías anatómicas del mismo, el estado del uroepitelio y el flujo urinario adecuado, son la clave para el desarrollo o no de una infección urinaria, por tanto la severidad se relaciona con la virulencia de la bacteria, la capacidad de adherencia al epitelio de la vía urinaria, la presencia de fimbrias en la superficie de la bacteria y la susceptibilidad del huésped.^{2,19} El proceso comienza con la fijación bacteriana y la invasión de las células epiteliales de la vejiga; los polisacáridos bacterianos activan los receptores del uroepitelio (*Toll like receptors*) que reconocen estos antígenos bacterianos, activan el sistema inmune local e inician una respuesta que involucra el factor nuclear κB y la producción de citoquinas y quemoquinas. En particular los niveles de interleuquina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa se correlacionan con el grado de inflamación. Así, altos niveles de citoquinas cursan con mayor respuesta inflamatoria. Estas son producidas por células epiteliales de la vejiga, uréter, uretra y riñón, así como por los neutrófilos polimorfonucleares (PMNs) y macrófagos.^{16,19,22}

Dentro de los mecanismos de defensa del tracto urinario están el pH ácido de la orina; el flujo descendente de orina del riñón a la vejiga y su vaciamiento por la uretra; la proteína de Tamm-Horsfall que se adhiere a las fimbrias tipo I de la *E. coli* participa en la defensa del huésped, evita su fijación, disminuye la lesión e inflamación y posterior desarrollo de infección; la inmunoglobulina A secretora^{2,16,19,23}; y la diseminación hematogena que es más frecuente en los neonatos y lactantes pequeños, en quienes a partir de un cuadro

de bacteriemia se produce la infección del parénquima renal.²⁴ Después de esta edad la vía ascendente es la principal ruta.²³

Manifestaciones clínicas

En los neonatos es rara la fiebre y suelen presentar irritabilidad, decaimiento, rechazo del alimento y vómito. Los lactantes a menudo presentan fiebre mayor de 39°C y cuando dura más de dos días se correlaciona con ITU. Este es el signo más común. De hecho, en todos los lactantes con fiebre sin ningún otro foco que la explique, el primer diagnóstico que hay que tener en cuenta es ITU. Otros signos son vómito, pobre succión, deshidratación, letargia o irritabilidad, retardo pondoestatural, sensibilidad suprapúbica, llanto y pujo con la micción, hematuria, orina fétida, oliguria o poliuria.^{8,24} Los niños mayores pueden referir manifestaciones más específicas como dolor en el costado y malestar general cuando se trata de una pielonefritis aguda y síntomas miccionales (disuria, tenesmo urinario e incontinencia) en el caso de infección de las vías urinarias bajas. Se han realizado estudios con el fin de que los síntomas y signos tengan un valor predictivo positivo para el diagnóstico de ITU. En una revisión realizada por Sahsi y Carpenter encontraron que los más útiles para predecir la ITU fueron: a) antecedentes de infección urinaria; b) temperatura superior a 39 °C; c) duración de la fiebre de más de 48 horas d) dolor suprapúbico y e) no estar circuncidado, en el caso de los varones. Cuanto más alto puntaje mayor era la probabilidad de tener ITU. Por otra parte, en dos estudios realizados por Gorelick y col. se concluye que si existen tres o más de los siguientes datos está indicado realizar pruebas para diagnosticar una posible ITU: a) raza blanca; b) edad <12 meses; c) temperatura >39°C; d) ausencia de otro foco que justifique la fiebre y e) fiebre de dos o más días de evolución.^{25,26} Siempre se debe realizar un examen físico completo, tomar signos vitales, tensión arterial, temperatura, frecuencia cardíaca y medidas antropométricas, descartar masas abdominales, practicar examen genitourinario con exploración escrotal en todos los niños para evaluar epididimitis y fimosis. Se debe examinar la región sacra en busca de hoyuelos, fositas o una almohadilla grasa, ya que la presencia de estos signos se puede

asociar con malformaciones anatómicas y/o funcionales. Los niños con ITU suelen presentar signos y síntomas sugestivos de infecciones gastrointestinales y respiratorias. En consecuencia se debe considerar esta patología en todos los niños con enfermedad grave, aunque muestren evidencia de infección ajena al tracto urinario.²

Diagnóstico: uroanálisis

El diagnóstico presuntivo es el uroanálisis pero la confirmación diagnóstica requiere el aislamiento de un uropatógeno en el cultivo. La Academia Americana de Pediatría (AAP) recomienda en el lactante menor de dos años que no controla esfínteres la recolección de la muestra de orina para el uroanálisis y el urocultivo mediante dos métodos: punción suprapúbica y cateterismo vesical transuretral.^{10,25}

Punción suprapúbica: se considera el método estándar libre de contaminación por la flora perineal si el paciente no controla esfínteres. Es la única alternativa aceptable en niños con fimosis moderada a severa y niñas con alteraciones en labios mayores y menores. Puede ser fallida en 23 a 99%.^{2, 3, 8, 10, 25, 27}

Cateterismo vesical transuretral: es confiable, siendo considerado positivo cuando el crecimiento del patógeno urinario es mayor de 50.000 UFC/ml (probabilidad >95%), entre 10.000 a <50.000 UFC/ml puede ser una infección probable y con recuentos menores de 10.000 UFL/ml la infección es poco probable. Es un procedimiento invasivo y doloroso para el paciente.^{2-4,8,27}

Micción espontánea: cuando hay control de esfínteres se puede tomar la muestra en la mitad de la micción espontánea, previo aseo adecuado de genitales. Es positivo si se obtienen más de 100.000 UFC/ml con una probabilidad de infección del 80% si es obtenido de una sola muestra y de 95% en tres muestras, idéntico germen y en la misma cantidad, situación que aumenta los costos.^{1,3} Entre 10.000 a <100.000 UFC/ml se considera dudoso y < de 10.000 UFC/ml es negativo. Es menos confiable por la mayor probabilidad de contaminación, pero es útil para el seguimiento de los pacientes, más que para el diagnóstico inicial.⁸

Bolsa recolectora: este método no es recomendable por la gran tasa de contaminación que termina en falsos positivos (50-57%).^{2,8} Es un poco más confiable con adecuado aseo y dejando la bolsa por períodos máximos de 30 minutos antes de recoger la muestra. En lactantes por la alta probabilidad de contaminación la especificidad cae entre 63% y 88%. Se utiliza para seguimiento, no como diagnóstico inicial. Si el urocultivo a partir de una bolsa perineal es negativo, se descarta ITU.^{2,10,25} La sensibilidad y especificidad del parcial de orina se observa en la (Tabla 1).²⁸

Tabla 1. Sensibilidad y especificidad en el parcial de orina

Prueba	Sensibilidad % rango	Especificidad % rango
Leucocitos estearasa	67-94%	64-92%
Nitritos	15-82%	90-100%
Recuento microscópico de leucocitos	32-100%	45-98%
Bacterias	15-100%	10-100%

Tomada de Subcommittee on Urinary Tract Infection SCoQ. Urinary Tract Infection: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of the Initial UTI in Febrile Infants and Children 2 to 24 Months. Pediatrics [Internet]. 2011; 128:[595-610 pp].²⁵

Urocultivo

Es la prueba diagnóstica de oro y confirmatoria de infección urinaria.^{2,8} tiene significación clínica cuando el crecimiento es más de 100.000 unidades formadoras de colonias. Se debe sembrar en los primeros 60 minutos después de la toma porque puede existir sobrecrecimiento de gérmenes contaminantes y obtener falsos positivos. El cultivo identifica el microorganismo causante y ofrece una guía acerca del manejo antibiótico adecuado.¹

Otras pruebas diagnósticas

Si se sospecha sepsis deben realizarse hemocultivos y otras pruebas según el cuadro clínico. Los reactantes de fase aguda (VSG, PCR) tienen un VPP bajo para

identificar pielonefritis aguda.¹ LA PCR elevada tiene un 100% de sensibilidad pero una especificidad muy baja de 26%. En cuanto a la procalcitonina, los estudios muestran especificidad de 82% y sensibilidad de 70%. Como marcador de infección se incrementa en caso de lesión del parénquima renal, pero aún faltan más estudios.^{29, 30}

Imágenes

El RVU se diagnostica en cerca de 50% de los niños que presentan ITU antes de un año de vida.² El porcentaje de desarrollar cicatrices renales luego de una pielonefritis varía entre 10 y 30%, lo cual es un factor de riesgo para hipertensión arterial y falla renal a largo plazo.³¹ Según las últimas guías de 2011 de la AAP las indicaciones para realizar imágenes diagnósticas en infección de vías urinarias han venido modificándose sobre todo si se trata del primer episodio. Para evitar la realización en forma indiscriminada se han establecido criterios para su uso.^{1,14,32,33}

Ecografía renal

Los criterios para realizar ecografía renal y de vías urinarias son los siguientes: 1) infección urinaria febril, 2) edad menor de un año, 3) todo lactante con primer episodio de ITU que no tenga una ecografía prenatal o posnatal normal, 4) masa abdominal o vesical, 5) pruebas de función renal alterada, 6) infección de vías urinarias por microorganismo diferente a *E. coli*, 7) infecciones urinarias recurrentes, 8) clínica sugestiva de alto riesgo de pielonefritis y 9) varones de cualquier edad con la primer ITU.^{1, 25, 27}

Aunque tiene baja sensibilidad (50 a 60%), permite valorar el parénquima, tamaño renal, espesor cortical, crecimiento del órgano y malformaciones anatómicas como ureterohidronefrosis, obstrucción ureteral, dilatación de uréter, características de la pared vesical y presencia de residuo.^{1,3,7,31} Se recomienda su realización entre 48 y 72 horas de iniciado el tratamiento y estabilización clínica, permitiendo identificar complicaciones como abscesos renales, perirrenales o pionesfrosis. El aumento en la ecogenicidad se puede relacionar con pielonefritis.^{1,3,11} La sensibilidad y espe-

cificidad del ultrasonido para pielonefritis aguda no es buena.^{1,3,11} En conclusión, en todos los niños con primer episodio de ITU se debe realizar ecografía renal y de vías urinarias, debido a que se pueden encontrar hasta 12% de anomalías.^{2,7,25}

Gammagrafía con DMSA-TC 99 M

Es el estándar de oro para diagnóstico y seguimiento de cicatrices renales. No se recomienda la realización rutinaria en la fase aguda de pacientes con primer episodio de ITU. Se considerara su uso según la disponibilidad y criterio.²⁷ Las indicaciones son^{1,3}: 1) en la fase aguda en caso de urocultivos positivos en pacientes con compromiso sistémico o infecciones urinarias recurrentes y 2) recién nacido con RVU.

La realización de gammagrafía diferida a partir de los seis meses tras un primer episodio de ITU febril está indicada si la evolución es atípica (persistencia de fiebre más de 48 horas), ante la sospecha de masa abdominal o vesical, por creatinina elevada, infección de vías urinarias con germen diferente a *E. coli*, ITU recurrente febril y cuando hay alteraciones en estudios imagenológicos realizados antes (ecografía o gammagrafía previa si se realizó).

La gammagrafía permite identificar tres tipos de alteraciones¹: defectos corticales renales, dilatación del sistema pielocalicial y aumento del tamaño del parénquima renal. Si la gammagrafía renal con DMSA es normal, la probabilidad de que desarrolle cicatrices renales es muy baja.³⁴

Cistografía miccional convencional

Es el método de elección para diagnosticar RVU y clasificarlo, así mismo detecta residuo postmiccional, valvas uretrales, ureteroceles y divertículos vesicales.¹ No se debe realizar de rutina en el primer episodio de infección de vías urinarias. Se indica su utilización en pacientes que cumplan los siguientes criterios: 1) niño o niña con ITU recurrente, recomendándose su realización después del segundo episodio de ITU³⁵; 2) antecedente de ecografía o gammagrafía previas altera-

das; 3) antecedentes familiares de RVU; y 4) sospecha de anomalía del tracto urinario inferior.^{25,27}

El RVU se presenta hasta en 50% de los niños con pielonefritis. Con la cistografía miccional se diagnostica y clasifica el RVU y se valora la morfología de uretra, vejiga y uréteres.^{1,3} En las nuevas guías de 2011 ha sido reevaluada la importancia del RVU como predictor de daño renal, ya que se observó que la proporción de niños con RVU leve grado I y II (que son los más comunes asociados con infección urinaria) tienen bajo riesgo de daño renal, lo contrario ocurrirá si es severo (IV y V)²⁸, aunque el RVU de alto grado es de muy baja prevalencia. Por ser este procedimiento incomodo, invasivo y con exposición a radiación no se debe realizar de rutina.²⁵ No es necesario esperar más de dos semanas después del tratamiento de la ITU para realizarlo en forma ambulatoria previo urocultivo negativo y paciente en manejo profiláctico con antibióticos.¹¹ Es un procedimiento invasivo, doloroso, requiere cateterización de la uretra y además conlleva un alto nivel de irradiación por lo cual solo se realiza una sola vez, los controles de seguimiento del RVU se hacen con cistografía isotópica.³⁶ Las indicaciones de cistografía miccional convencional son: 1) niños menores de cinco años con pielonefritis, 2) varones con primera ITU independiente de la edad, 3) niñas menores de dos años con primera ITU con alteraciones en la ecografía o gammagrafía y 4) niños con ITU recurrente. Es el estudio de predilección en los varones con primer episodio de ITU. La cistografía isotópica a menudo se realiza en las niñas y para hacer seguimiento.^{25,28}

Cistografía isotópica

Es útil para seguimiento de RVU y para estudio de niñas con disfunción vesical. Tiene menor irradiación pero no permite clasificar el reflujo ni da información anatómica. No se recomienda para diagnóstico inicial.^{1,3,7,12,27,33,37}

Urografía excretora

No se debe realizar de rutina en la fase aguda. Solo en casos especiales de alteración anatómica antes de proceder con tratamientos quirúrgicos.^{12,37}

Tratamiento

El objetivo es erradicar la infección, aliviar síntomas y minimizar el desarrollo de defectos del parénquima renal.³⁸ Las indicaciones de hospitalización son: 1) tratamiento antibiótico parenteral, 2) lactantes menores de tres meses de edad, 3) compromiso sistémico, 4) inmunosuprimidos, 5) intolerancia a la vía oral, 6) deshidratación, 7) sospecha clínica y/o analítica de pielonefritis a cualquier edad y 8) en casos de no adherencia al manejo ambulatorio con dificultades en su seguimiento y control.

Infección urinaria baja/cistitis

Los pacientes sin compromiso sistémico que no lucen tóxicos, con adecuada tolerancia de la vía oral y familia confiable y comprometida con el cuidado y seguimiento, pueden manejarse en forma ambulatoria con antibióticos orales.^{2,3,14} En niños mayores de dos años un tratamiento más corto (3 a 5 días) del usual (7 a 10 días) podría disminuir las recaídas y proveer los beneficios del curso corto de antibióticos.^{2,3,14}

La revisión Cochrane de 2009 concluye que no hay diferencia entre un esquema antibiótico corto (2 a 4 días) y largo (7 a 14 días) en el tratamiento de infección urinaria baja, ambas opciones parecen iguales de efectivas.^{3,8,14,39} En casos de respuesta clínica insatisfactoria o deterioro clínico con el manejo inicial, se debe hospitalizar el niño para ampliar la cobertura con una cefalosporina parenteral y un aminoglucósido.^{2,3,40}

Pielonefritis

En el lactante menor de tres meses febril, tóxico, con compromiso general y sospecha de pielonefritis aguda, se debe hospitalizar para el manejo con líquidos parenterales si lo requiere y la administración de antibiótico también parenteral.^{2,3,8}

En recién nacidos y lactantes menores de tres meses febriles con riesgo de sepsis, además del urocultivo se les debe tomar hemocultivo y cultivo de líquido cefalorraquídeo antes del inicio del antibiótico pa-

rental.^{2,8} Deben recibir terapia biconjugada con un aminoglucósido más una penicilina; en los lactantes mayores de tres meses se sugiere monoterapia con una cefalosporina de primera generación.^{2,3} Para el tratamiento de pielonefritis aguda en niños, la literatura mundial propone varios esquemas de manejo en cuanto a diferentes antibióticos, vías de administración y duración del tratamiento. Un metanálisis realizado por Cochrane en 2008 concluye en cuanto a la vía de administración la oral por 10 a 14 días, o antibiótico endovenoso por 2 a 4 días para continuar con antibiótico oral por diez días o solo endovenoso. Así mismo recomienda el oral con cefixima, ceftibuten o amoxicilina y manejo endovenoso con cefalosporinas de tercera generación o aminoglucósidos.⁸ La AAP sugiere que los niños (dos meses a dos años) con sospecha clínica de pielonefritis deben recibir terapia endovenosa por tres a siete días; si hay respuesta clínica satisfactoria se continuará la vía oral y el antibiótico se elegirá según la sensibilidad del urocultivo inicial hasta completar 14 días.^{2,3} En nuestro medio se recomienda el uso de cefalosporinas de primera generación debido a que aún no han ocurrido altas resistencias en pacientes no complicados. Se deben reservar las cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona) para casos muy puntuales de resistencia o riesgo de nefrotoxicidad.² En el Hospital de San José de Bogotá DC, en las revisiones de 2006-2007 del comité de infecciones, se encontró que el germen más frecuente en infección urinaria es *E. coli* con una resistencia a la cefalotina de 30%, por lo que la recomendación es utilizar cefazolina que tiene una resistencia menor de 10% y continuar el manejo ambulatorio oral con cefalexina. El urocultivo de control está indicado si no hay adecuada respuesta clínica tras 48 horas de antibiótico (fiebre, compromiso sistémico) y en casos de resistencia en el antibiograma se procederá a un nuevo urocultivo previo al cambio antibiótico, se debe realizar ecografía renal para detectar obstrucciones agudas o abscesos.³ La estancia hospitalaria dependerá de la respuesta clínica y el reporte del antibiograma. El egreso depende de si el paciente tolera vía oral, desaparecen los síntomas, y al menos 48 horas sin fiebre. Se recomienda un esquema antibiótico entre 10 y 14 días (**Tabla 2**).^{1,2,12,41}

Tabla 2. Antibióticos más utilizados para el tratamiento de la infección urinaria en niños²

Antibiótico	Dosis diaria	Fraciones	Vía de administración
Tratamiento parenteral			
Ceftriaxona	75 mg/Kg	1-2	IV
Cefazolina o Cefalotina	100 mg/Kg	3	IV
Amikacina	15 mg/kg	1	IV
Ampicilina	100 mg/Kg	4	IV
Tratamiento oral			
Amoxicilina-clavulánico	40-80 mg/kg	3	VO
Cefixima	8 mg/Kg	1-2	VO
Cefalexina	50-75 mg/Kg	4	VO

Las fluoroquinolonas, como la ciprofloxacina, se pueden considerar en el tratamiento de ITU pediátrica.⁴² Las infecciones por hongos son raras en los niños sanos, los factores de riesgo para el desarrollo de funguria incluyen tratamiento prolongado con antibióticos, uso de catéteres de drenaje urinario, nutrición parenteral y la inmunosupresión. La mayoría de los casos por hongos son causados por *Cándida sp* seguida por *Aspergillus sp*, *Cryptococcus sp*. y *Coccidioides sp*. La presentación clínica de la funguria va desde la ausencia de síntomas a la sepsis fulminante y el diagnóstico se logra por aspiración suprapúbica o sondaje vesical transuretral. Los cultivos de orina con más de 10⁴ col/mL se han utilizado como criterio para la terapia. Si es positivo se hará ecografía renal para buscar más focos de funguria. Los pacientes sintomáticos pueden tratarse mediante irrigación vesical diaria con anfotericina 50 mg/L durante siete días o en irrigación continua continua (42 mL/h) durante 72 horas.

Profilaxis antibiótica

La frecuencia de reinfección durante el primer año luego de una infección urinaria se estima en 20 a 30%, siendo el objetivo de la profilaxis antimicrobiana mantener estéril la orina y así reducir el riesgo de estas recurrencias, a pesar de que las evidencias indican una

eficacia leve.^{2,3,5-7,14,43} En años recientes la resistencia bacteriana se ha ido incrementando en los pacientes con ITU. La resistencia de la *E. Coli* al TMP-SMX es de 25% y a la ampicilina de 40%, a las cefalosporinas de primera generación de 25% y a las de tercera generación 3 a 4%.⁴⁴ Se debe volver a evaluar la necesidad y seguridad de un tratamiento profiláctico a largo plazo en niños con o sin RVU.^{1,3,5,6,45} En 2006 un estudio aleatorio controlado sobre antibióticos profilácticos en niños con RVU grado I-III o sin reflujo, no se evidenciaron efectos significativos en la prevención de infecciones urinarias recurrentes y cicatrices renales.^{1,7,45} Para niños con o sin reflujo primario leve la profilaxis no redujo la tasa de recurrencia de ITU durante el primer año luego del primer episodio. Los pacientes con reflujo grado IV o V son de alto riesgo para infecciones urinarias recurrentes y daño renal, recomendándose la corrección quirúrgica.^{1,5,46}

Los arándanos han sido recomendados para la prevención y el tratamiento de la infección urinaria. Los agrios contienen ácido málico, ácido cítrico, ácido quínico, fructosa y glucosa. Se cree que la fructosa y la proantocianidina inhiben la adhesión de galactosa específica a las fimbrias de *E. Coli* al revestimiento del epitelio urotelial de la vejiga.⁴⁷ Varios estudios demuestran que aún falta evidencia para recomendar el uso del jugo de arándano y hay poca información en cuanto a dosificación y el tiempo que se debe administrar.⁴⁸ En cuanto a probióticos, la evidencia prometedora del uso de algunos en mujeres con infecciones urogenitales sugiere posibles beneficios, incluso en ITU infantil. Se deben estudiar estos probióticos como alternativa de antibióticos y profilaxis para prevenir la ITU. Es importante identificar la cepa de lactobacilos perjudiciales para uropatógenos mediante estudios clínicos.⁴⁹

Seguimiento

Se controlará cada seis a doce meses la creatinina sérica, nitrógeno ureico y la relación proteinuria/creatinuria en muestra aislada de orina o de 24 horas, de acuerdo con la edad del niño. En los controles ambulatorios hay que monitorear la tensión arterial ya que la hipertensión es la complicación más frecuente (23%)

debida a cicatrices renales y en 10% puede cursar con insuficiencia renal crónica. La hipertensión arterial, la proteinuria y el daño renal crónico son consecuencias de infecciones urinarias de diagnóstico tardío, malformaciones no diagnosticadas y manejos inadecuados.²³

Evolución y pronóstico

En 1980 el *Estudio Internacional de Reflujo en Niños (IRSC)* inició un protocolo para comparar el resultado tanto de manejo médico o quirúrgico en niños con RVU grado III-IV no obstructivo. El estudio evidenció que el RVU de grado leve se resolvía en forma espontánea sin evidencia de nuevas cicatrices. En los 10 años de seguimiento no hubo diferencia significativa en los dos métodos de manejo en relación con la aparición de nuevas cicatrices, crecimiento renal o función renal.⁵⁰ La mayoría de las recurrencias ocurren dentro del primer año de vida.²⁸ Las niñas luego de la primera infección urinaria, cerca de 50% estarían en riesgo de presentar una reinfección en el próximo año de vida y 75% en los dos años siguientes.¹² Cada vez que se presenta una nueva infección aumenta el riesgo de recurrencias hasta en 25%.²⁸ De 6 al 15% de las niñas con infección urinaria pueden desarrollar cicatrices secundarias, las cuales se evidenciarán dentro de los tres años posteriores a la infección urinaria.¹² A mayor número de infecciones urinarias recurrentes aumenta la incidencia de nuevas cicatrices lo cual se traducirá en mayor riesgo de compromiso de la función renal y secuelas como hipertensión arterial e insuficiencia renal crónica.⁴¹ La detección temprana de la pielonefritis es fundamental para preservar la función renal. Son muchos los estudios que han demostrado cómo un diagnóstico precoz de infección urinaria disminuye la aparición de cicatrices renales.²⁸

Referencias

1. Bauer R, Kogan B. New developments in the diagnosis and management of pediatric urinary tract infections. *Urol Clin N Am.* 2008; 35(1):47-58.
2. Chang SL, Shortliffe LD. Pediatric urinary tract infections. *Pediatr Clin North Am.* 2006; 53(3):379-400.
3. Malo G, Echeverry J, Irarorri S, Gastelbondo R. Infección Urinaria (IU) en Niños Menores De 2 Años. Guía de práctica clínica (GPC). [monografía en Internet]. Bogotá: Sociedad Colombiana de Urología; [citado 24 mar 2015]. Disponible en: <http://scu.org.co/userfiles/file/guias/006.pdf>.
4. Langley JM. Defining urinary tract infection in the critically ill child. *Pediatr Crit Care Med.* 2005; 6(3 Suppl):S25-9.

5. Montini G, Rigon L, Zucchetta P, Fregonese F, Toffolo A, Gobber D, et al. Prophylaxis after first febrile urinary tract infection in children? A multicenter, randomized, controlled, noninferiority trial. *Pediatrics*. 2008; 122(5):1064-71.
6. Mattoo TK. Are prophylactic antibiotics indicated after a urinary tract infection?. *Curr Opin Pediatr*. 2009; 21(2):203-6.
7. Wald ER. Vesicoureteral reflux: the role of antibiotic prophylaxis. *Pediatrics*. 2006; 117(3):919-22.
8. Bell LE, Mattoo T. Update on childhood urinary tract infection and vesicoureteral reflux. *Semin Nephrol*. 2009; 29(4):349-59.
9. Ismaili K, Wissing KM, Lolin K, Le PQ, Christophe C, Lepage P, et al. Characteristics of first urinary tract infection with fever in children: a prospective clinical and imaging study. *Pediatr Infect Dis J*. 2011; 30(5):371-4.
10. Bhat RG, Katy TA, Place FC. Pediatric urinary tract infections. *Emerg Med Clin North Am*. 2011; 29(3):637-53.
11. Moreno Villamil ML, Osorio Arango LM, Gastelbondo Amaya R, Gutierrez C. Correlación Diagnóstica entre criterios clínicos y paraclínicos con la gammagrafía DMSA en pielonefritis. [monografía en Internet]. Bogotá: Fundación Cardio Infantil. [citado 24 mar 2015]. Disponible en: <http://encolombia.com/medicina/revistas-medicas/pediatria/vp-393/pediatria39304-correlacion/>.
12. Ucrós Rodríguez S. Guías de pediatría práctica basadas en la evidencia. 2a ed. Bogotá: Editorial Médica Panamericana, 2009.
13. Feld LG, Mattoo TK. Urinary tract infections and vesicoureteral reflux in infants and children. *Pediatr Rev*. 2010; 31(11):451-63.
14. Williams G, Craig JC. Prevention of recurrent urinary tract infection in children. *Curr Opin Infect Dis*. 2009; 22(1):72-6.
15. Singh-Grewal D, Macdessi J, Craig J. Circumcision for the prevention of urinary tract infection in boys: a systematic review of randomised trials and observational studies. *Arch Dis Child*. 2005; 90(8):853-8.
16. Storm DW, Patel AS, Koff SA, Justice SS. Novel management of urinary tract infections. *Curr Opin Urol*. 2011; 21(4):328-33.
17. Tanaka ST, Brock JW. Pediatric urologic conditions, including urinary infections. *Med Clin North Am*. 2011 Jan;95(1):1-13.
18. Singh-Grewal D, Macdessi J, Craig J. Circumcision for the prevention of urinary tract infection in boys: a systematic review of randomised trials and observational studies. *Arch Dis Child*. 2005; 90(8):853-8.
19. Montini G, Tullus K, Hewitt I. Febrile urinary tract infections in children. *N Engl J Med*. 2011; 365(3):239-50.
20. Bitsori M, Maraki S, Koukouraki S, Galanakis E. Pseudomonas aeruginosa urinary tract infection in children: risk factors and outcomes. *J Urol*. 2012 Jan;187(1):260-4.
21. Clark CJ, Kennedy WA, Shortliffe LD. Urinary tract infection in children: when to worry. *Urol Clin North Am*. 2010; 37(2):229-41.
22. Dairiki Shortliffe LM. Infection and inflammation of the Pediatric genitourinary tract. En: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. *Campbell-Walsh Urology*. Philadelphia: Saunders; 2010. p. 3085-121.
23. Restrepo de Rovetto C, de Castaño I, Restrepo Restrepo JM. Enfoques en nefrología pediátrica. Colombia: Camilo Torres Serna y Cia S.C.S.; 2010.
24. Molina Cabañero JC. Actualización en manejo de la infección urinaria en urgencias. *An Pediatr Contin*. 2011; 9(1):7-14.
25. Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management, Roberts KB. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics*. 2011; 128(3):595-610.
26. Molina Cabañero JC. Actualización en manejo de la infección urinaria en urgencias. *An Pediatr Contin*. 2011; 9(1):7-14.
27. Areses Trapote RC, Castillo Laita JA, Escribano Subías J, Fraga Rodríguez GM, García Díaz A, García Rodríguez S, et al. Guía de practica clinica sobre infeccion del tracto urinario en la poblacion pediatrica. [monografía en internet]. Zaragoza, España: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud; 2011 [citado 26 mar 2015]. Disponible en: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_483_ITU_poblacion_pediatria_ICCS_compl.pdf.
28. Raszka WV, Khan O. Pyelonephritis. *Pediatr Rev*. 2005; 26(10):364-70.
29. Benador N, Siegrist CA, Gendrel D, Greder C, Benador D, Assicot D, et al. Procalcitonin is a marker of severity of renal lesions in pyelonephritis. *Pediatrics*. 1998; 102(6): 1422-5.
30. Leroy S, Fernandez Lopez A, Nikfar R, Romanello C, Bouissou F, Gervais A, et al. Association of procalcitonin with acute pyelonephritis and renal scars in pediatric UTI. *Pediatrics*. 2013; 131(5):870-9.
31. Montini G, Zucchetta P, Tomasi L, Talenti E, Rigamonti W, Picco G, et al. Value of imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children: data from Italian renal infection study I. *Pediatrics*. 2009; 123(2):e239-46.
32. Biassoni L, Chippington S. Imaging in urinary tract infections: current strategies and new trends. *Semin Nucl Med*. 2008; 38(1):56-66.
33. Koyle MA, Shifrin D. Issues in febrile urinary tract infection management. *Pediatr Clin North Am*. 2012 Aug; 59(4):909-22.
34. Mantadakis E, Vouloumanou EK, Georgantzi GG, Tsalkidis A, Chatzimichael A, Falagas ME. Acute Tc-99m DMSA scan for identifying dilating vesicoureteral reflux in children: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2011; 128(1):e169-79.
35. Newman TB. The new American Academy of Pediatrics urinary tract infection guideline. *Pediatrics*. 2011; 128(3):572-5.
36. La Scola C, De Mutiis C, Hewitt IK, Puccio G, Toffolo A, Zucchetta P, et al. Different guidelines for imaging after first UTI in febrile infants: yield, cost, and radiation. *Pediatrics*. 2013;131(3):e665-71.
37. Hoberman A, Charron M, Hickey RW, Baskin M, Kearney DH, Wald ER. Imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children. *N Engl J Med*. 2003; 348(3):195-202.
38. Kowalsky RH, Shah NB. Update on urinary tract infections in the emergency department. *Curr Opin Pediatr*. 2013; 25(3):317-22.
39. Gorelick M, Shaw K. Screening tests for urinary tract infection in children: A meta-analysis. *Pediatrics*. 1999; 104(5):e54.
40. Duke T, Kelly J, Weber M, English M, Campbell H. Hospital care for children in developing countries: clinical guidelines and the need for evidence. *J Trop Pediatr*. 2006; 52(1):1-2.
41. Hellerstein S. Acute urinary tract infection--evaluation and treatment. *Curr Opin Pediatr*. 2006; 18(2):134-8.
42. Finnell SM, Carroll AE, Downs SM; Subcommittee on Urinary Tract Infection. Technical report-Diagnosis and management of an initial UTI in febrile infants and young children. *Pediatrics*. 2011; 128(3):e749-70.
43. Schaeffer AJ. Recurrent urinary tract infections in infancy: relapses or reinfections?. *J Urol*. 2002; 168(4 Pt 1):1653-4.
44. Paschke AA, Zaoutis T, Conway PH, Xie D, Keren R. Previous antimicrobial exposure is associated with drug-resistant urinary tract infections in children. *Pediatrics*. 2010; 125(4):664-72.
45. Chevalier I, Benoit G, Gauthier M, Phan V, Bonnin AC, Lebel MH. Antibiotic prophylaxis for childhood urinary tract infection: a national survey. *J Paediatr Child Health*. 2008; 44(10):572-8.
46. Keren R, Carpenter M, Greenfield S, Hoberman A, Mathews R, Mattoo T, et al. Is antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux effective in preventing pyelonephritis and renal scars? A randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2008 ;122(6):1409-10.
47. Jepson RG, Mihaljevic L, Craig J. Cranberries for treating urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD001322.
48. Stapleton AE, Dziura J, Hooton TM, Cox ME, Yarova-Yarovaya Y, Chen S, et al. Recurrent urinary tract infection and urinary Escherichia coli in women ingesting cranberry juice daily: a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc*. 2012; 87(2):143-50.
49. Lee SJ, Shim YH, Cho SJ, Lee JW. Probiotics prophylaxis in children with persistent primary vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol*. 2007; 22(9):1315-20.
50. Jodal U, Smellie JM, Lax H, Hoyer PF. Ten-year results of randomized treatment of children with severe vesicoureteral reflux. Final report of the International Reflux Study in Children. *Pediatr Nephrol*. 2006; 21(6):785-92.

MANEJO DE LA INFECCIÓN POR CANDIDA EN EL RECIÉN NACIDO

Diana Arias F. MD*, Juan Carlos Jiménez S.MD**

Resumen

A nivel mundial la mortalidad neonatal corresponde al 41% de las que ocurren en menores de cinco años. Dentro de las causas descritas por la OMS la sepsis corresponde a la tercera, después de la prematuridad y la asfixia perinatal. La *Candida sp* es uno de los agentes etiológicos que en el período neonatal genera alta morbilidad y mortalidad, así como secuelas neurológicas a largo plazo en especial en prematuros y de bajo peso. Estos pacientes cuentan con características inmunológicas propias, requerimientos de procedimientos invasivos y mayor sobrevivencia en estancias hospitalarias prolongadas, que se convierten en factores de riesgo que predisponen a desarrollar candidiasis sistémica. Dado el impacto de esta patología es importante contar con un abordaje integral diagnóstico y terapéutico eficaz que disminuya la morbimortalidad, mejorando el pronóstico vital y funcional. En los últimos años se han generado diferentes guías y protocolos médicos en busca de optimizar el manejo de esta infección, por lo que es importante describir cuales son las mejores recomendaciones actuales para el enfoque, diagnóstico y tratamiento de la candidiasis neonatal.

Palabras clave: RN, recién nacido(s).

MANAGEMENT OF CANDIDA INFECTION

Abstract

Worldwide, neonatal mortality accounts for 41% of deaths occurring in children younger than 5 years. Among the causes described by the WHO, sepsis corresponds to the third most common cause of death, after prematurity and perinatal asphyxia. *Candida sp* is one of the etiologic agents which generate high morbidity and mortality, as well as, long-term neurologic sequelae predominantly in low birth-weight preterm infants. These patients have particular immunological features, require invasive procedures and greater survival in prolonged hospital stays, which become predisposing risk factors for the development of systemic candidiasis. Due to the impact of this condition it is important to count with a comprehensive diagnostic approach which reduces morbidity and mortality improving vital and functional prognosis. Various medical guidelines and protocols seeking candida infection management optimization have been recently developed, thus, it is essential to describe the best current recommendations to address, diagnose and treat neonatal candidiasis.

Key words: NB, newborn(s).

Fecha recibido: abril 4 de 2014 - Fecha aceptado: marzo 15 de 2015

* Médica pediatra, neonatóloga. Jefe del Servicio de Pediatría Hospital de San José. Instructor Asistente, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

** Residente III de Pediatría, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

Introducción

La *Candida* es la micosis más común en neonatos que abarca desde infecciones leves hasta formas graves, con elevada mortalidad en especial en pretérminos menores de 1.000 g.^{1,2} Ha tomado fuerza por el advenimiento de mejor tecnología en el cuidado de RN de bajo peso. Se estima que afecta a 1% de los RN entre 1.000 y 1.500 g y cerca de 12% a menores de 750 g, lo cual aumenta la mortalidad en las unidades de cuidado neonatal hasta 73% en menores de 1.000 g, así como el deterioro del neurodesarrollo.³ La mayoría de las infecciones de transmisión vertical son generadas por *C. albicans* y las tipo horizontal por *C. parapsilosis*.^{4,5} Los medicamentos usados para el manejo de las infecciones invasoras por hongos en RN se han agrupado en cuatro categorías, con base en las experiencias de los estudios en adultos y la evidencia en neonatos. Aunque se saben los mecanismos de acción y las reacciones adversas, los estudios en este grupo de edad son limitados.^{6,7} Con base en lo anterior se deduce la importancia de establecer guías para el manejo de esta infección, formulando pautas de manejo en la población de mayor riesgo y situaciones puntuales derivadas, así como las estrategias para la prevención en indicaciones de profilaxis.

Definición

La candidemia es definida por un cultivo positivo en un líquido que debe ser estéril. En los neonatos el principal foco es el torrente sanguíneo (cerca del 70% de los casos), otros sitios de aislamiento son el tracto urinario (15% por cateterismo vesical o punción suprapúbica) y el líquido cefalorraquídeo (10%).⁸

Epidemiología

La mayoría de las infecciones son generadas por *C. albicans* y *C. parapsilosis*, aunque también por otras especies de *Candida*, siendo más común la transmisión vertical para *C. albicans* y horizontal para *C. parapsilosis*.^{9,10} La mayor población está constituida por recién nacidos pretérmino en especial con peso inferior a 1.000 g, debido a la inmadurez dada en especial por defectos en la quimiotaxis, fagocitosis y producción de

anticuerpos.^{11,12} Esto ha determinado que la incidencia de la enfermedad sea inversamente proporcional al peso del neonato (**Tabla 1**).¹¹⁻¹³

Es importante aclarar que la aparición de la infección está relacionada con otros factores que determinan el pronóstico y la sobrevida de los pacientes, como el tiempo de estancia en la unidad, comorbilidades, el uso de dispositivos invasivos y de antibióticos de amplio espectro, los cuales alteran la microflora y generan competencia entre gérmenes gram negativos y anaerobios, favoreciendo además la invasión por hongos y otros microorganismos, todo ello influenciado también por los índices de colonización que tengan las diferentes unidades de cuidado neonatal, índice que puede variar según la complejidad de cada institución (**Tabla 2**).^{14,15}

Tabla 1. Incidencia de candidiasis en recién nacidos según peso

Peso en gramos	Incidencia de infección por <i>Candida</i>
Mayores de 1.500	1%
1.001 – 1.499	1%
751 – 1.000	4%
450 – 700	12%

Tabla 2. Factores de riesgo asociados con candidiasis invasiva

Variable	Factor de riesgo
Edad gestacional	Menor de 28 semanas
Peso al nacer	Menor de 1.000 gramos
Uso de antibióticos	Cefalosporinas de 3ª y 4ª generación Carbapenémicos
Medicamentos que comprometan el sistema inmunológico	Antiácidos (anti H2 e IBP*) Corticoides posnatales
Condiciones específicas	Enterocolitis Defectos de la pared abdominal Perforación intestinal Candidiasis cutánea o colonización APGAR menor de 5 a los 5 minutos Choque o CID
Dispositivos invasivos	Intubación orotraqueal mayor de siete días Catéter central Dispositivos para alimentación enteral Colonización del CVC

*Inhibidor de la bomba de protones, CVC = catéter venoso central, CID = coagulación intravascular diseminada.

Por lo regular la infección sistémica por *candida* se presenta luego de la segunda semana de estancia; en el 80% de los casos se diagnostica en los primeros 42 días de edad de pretérminos extremos, lo que impacta la mortalidad pues el 40% de pacientes de al menos 750 g morirá, comparado con 20% de pretérminos entre 1.000 y 1.500 g.^{16,17}

Aspectos terapéuticos:

¿Qué medicamentos se usan para la infección fúngica?

Los que se han empleado para el manejo de las infecciones invasoras por hongos en RN se agrupan en cuatro categorías basadas en la experiencia de los estudios en adultos y la evidencia del empleo en neonatos, que si bien conocemos los mecanismos de acción y las reacciones adversas en este grupo de edad, los estudios son limitados¹⁸ (**Tablas 3 y 4**).

Polienos: la anfotericina B se ha usado desde 1958 en adultos, después se extrapoló su uso a los niños en donde se ha encontrado mayor penetrabilidad en el sistema nervioso central y mejor actividad en fungemias invasoras.¹⁹ Su acción se basa en el bloqueo de la unión del ergosterol en la membrana citoplasmática del hongo, dando como resultado formación de porosidades en esta y actuando como fungicida. Tiene baja absorción por vía oral y la capacidad de unión a las proteínas es cerca del 95% con un amplio volumen de distribución.¹⁹

Deoxicolato: es la forma más conocida, con las características antes mencionadas de la anfotericina. En los niños tiene capacidad de concentración en hígado, bazo y riñones, así como una vida media más larga que en los adultos (15 horas). El principal problema de esta

forma terapéutica es la capacidad de daño renal que se ha visto hasta en 16% de pacientes entre 26 y 41 semanas, acompañado de hipocalcemia en 17%.²⁰

Formas lipídicas: se han desarrollado tres formas de anfotericina en las cuales se han visto menores efectos adversos que en la tradicional, sin embargo el uso en niños aún se restringe. La forma liposomal (L-amB) se aprobó en mayores de un mes, pero hay revisiones en las cuales se ha usado con éxito en el RN de bajo y muy bajo peso al nacer sin mayores efectos adversos que la forma deoxicolato. Están también el complejo lipídico (ABLC) que se aprobó para mayores de 16 meses y la anfotericina de dispersión coloidal (ABCD) aplicable solo en niños mayores y adultos.¹⁹ Aunque se ha establecido la toxicidad por anfotericina B en cuanto a los efectos renales, no se ha demostrado en RN que la forma deoxicolato sea más toxica que las lipídicas, pero en pacientes mayores no ocurre de la misma manera, razón por lo cual no se aconseja.²¹

Azoles: estos medicamentos interfieren con el metabolismo del ergosterol inhibiendo la lanosterol 14- α -demetilasa, que hace parte de la P450 y de esta manera inhibe la conversión de lanosterol a ergosterol, alterando así la membrana celular del hongo. Los principales representantes de este grupo terapéuticos son fluconazol, voriconazol e itraconazol, los cuales son activos contra varias especies de *Candida* y en menor proporción a *C. Krusei* y *C. Glabrata*.^{22,7} El fluconazol es uno de los más usados en infección y aunque la recomendación en el manejo de la candidiasis invasora es la anfotericina, se plantea como una opción teniendo en cuenta la buena penetrabilidad en los tejidos así como en el sistema nervioso central y en el tracto urinario. Además ha demostrado ser seguro inclusive en RN pretérmino de muy bajo peso, con mínimos efectos a nivel hepatobiliar y gastrointestinal como reacciones adversas más comunes. El voriconazol por su parte tiene un espectro más amplio pero posee mayor acumulación una vez se ha establecido el daño renal, sumado a compromiso retiniano en pretérminos por lo que no se recomienda de rutina en la candidiasis del RN.^{7,23}

Equiniocandinas: son un grupo reciente para el tratamiento de infecciones fúngicas con buenos resultados

Tabla 3. Antifúngicos usados en infecciones invasoras por hongos

Polienos	Triazoles	Equinocandinas	Análogo nucleósido
Anfotericina B AmB-d* L-AmB** ABLC*** ABCD****	Fluconazol Voriconazol Itraconazol Pasaconazol	Caspofungina Anidulafungina Micafungina	Flucitosina

*Deoxicolato, ** liposomal, *** complejo lipídico, ****dispersión coloidal.

de seguridad y eficacia en el manejo de candidiasis *invasora*. Representados en la caspofungina, anidulafungina y micafungina inhiben la 1,3-B-D-glucan sintasa, enzima con acción en la síntesis de pared celular. La primera es una buena opción en los casos de candidiasis refractarias a tratamiento con anfotericina y fluconazol, son pocos los efectos adversos evidenciados en niños mayores, sin embargo por el poco uso en neonatos se ha establecido que se debe monitorear el estado electrolítico y la función hepática debido a el metabolismo de esta, pero no es necesario su ajuste en insuficiencia renal.^{24,25}

Análogos nucleósidos: la flucitosina actúa bloqueando la síntesis de ADN y el ARN como metabolito del 5-Fluoracilo, sin embargo a pesar de tener buena actividad contra *Candida* y alcanzar buena distribución en los tejidos, tiene alto riesgo de resistencia como monoterapia, es por eso que se usa casi siempre como coadyuvante en el manejo con anfotericina. Su utilización es escasa en el RN, por los efectos adversos y las situaciones ya mencionadas.^{21,26}

¿Cuál es el tratamiento empírico en los recién nacidos con sospecha de *Candida*?

Se ha definido la importancia del tratamiento adecuado una vez se sospecha la infección por *Candida* en RN en especial los pretérmino de muy bajo peso al nacer. Una vez se demuestra presencia de levaduras en sangre, orina o líquido cefalorraquídeo, el tratamiento debe enfocarse a la erradicación de las mismas a fin de impactar en la mortalidad que genera y además de ello en los trastornos del neurodesarrollo que se presentan en este tipo de pacientes.^{9,27, 28} Son limitantes importantes la baja sensibilidad de los cultivos para detectar el microorganismo en el torrente sanguíneo que son positivos en 28% y la toma pequeña de 0.1 a 1 ml.^{28,8} Se recomienda el inicio de anfotericina B deoxicolato a dosis de 1mg/k/día en RN, en especial menores de 1.500 g, en los cuales se presenten al menos seis de los nueve criterios que se mencionan en la (Tabla 5).^{10,8}

RECOMENDACIÓN DEBIL, EVIDENCIA MODERADA-IIB.

Tabla 4. Dosis de los principales antifúngicos usados en recién nacidos

Medicamento	Ruta	Dosis+
Anfotericina B Deoxicolato	IV	1 mg/k/día
Anfotericina B Liposomal	IV	5 mg/k/día
Flucitosina	VO	50-150 mg/k/dosis cada 6 horas
Fluconazol	IV – VO	12 mg/k/día
Caspofungina	IV	25-50 mg/m2/día
Anidulafungina	IV	1.5 mg/k/día

+ Dosis en menores de 30 días.

Tabla 5. Criterios para iniciar terapia antifúngica para prevenir la candidiasis diseminada

Inestabilidad hemodinámica	Estancia en UCIN* con alta incidencia del hongo
Uso prolongado de antibióticos de amplio espectro	Uso de cefalosporinas de tercera generación
Ventilación mecánica	Cultivos negativos persistentes a pesar de signos clínicos de sepsis
Exposición a esteroides	Trombocitopenia persistente
Recién nacidos sin alimentación enteral.	

*UCIN: unidad de cuidado intensivo neonatal.

Los estudios clínicos han mostrado que el uso de anfotericina B como terapia dirigida contra *Candida* en RN ha disminuido la mortalidad y los eventos adversos en el neurodesarrollo, pero no se ha demostrado que el inicio precoz de la terapia con anfotericina o fluconazol impacte la mortalidad o los desenlaces asociados con la enfermedad.² Se recomienda tratamiento por 14 días desde el momento en que se documenten cultivos negativos (Tablas 2 y 5).^{29,10,18}

¿Cuál debería ser el tratamiento según la especie de *Candida* aislada?

Si se aísla *C. albicans*, *C. parapsilosis* o *C. tropicalis* se pueden utilizar anfotericina B o fluconazol.^{30,31}

RECOMENDACIÓN FUERTE, EVIDENCIA ALTA- IA.

Ante la presencia de *C. Glabrata*: la anfotericina B es la primera elección.¹⁸

RECOMENDACIÓN DÉBIL, EVIDENCIA MODERADA – IIIB.

La segunda opción de manejo es fluconazol en especial en los pacientes menos críticos.^{32,9}

RECOMENDACIÓN DÉBIL, CALIDAD BAJA – IIIC.

Si es aislado *C. krusei*, tratar con anfotericina B.³³

RECOMENDACIÓN DÉBIL, CALIDAD BAJA – IIIC.

Para *C. lusitaniae* se trata solo con fluconazol.⁹

RECOMENDACIÓN DÉBIL, EVIDENCIA MODERADA – IIIB.

¿Cómo debería ser el tratamiento **en ciertas situaciones específicas** de infección por *Candida* en recién nacidos?

Candidemia:

- a) Se indica manejo prolongado de tres semanas después del último hemocultivo negativo.^{9,18}
- b) *RECOMENDACIÓN DÉBIL, EVIDENCIA MODERADA – IIIB.*
- c) La anfotericina B puede cambiarse por fluconazol para completar el tratamiento por vías parenteral u oral según el patrón de sensibilidad.³⁴
- d) *RECOMENDACIÓN DÉBIL, EVIDENCIA MODERADA – IIIB.*
- e) Se deben retirar los catéteres intravasculares existentes en todos los casos de hemocultivos positivos para cualquier especie de *Candida*. 8,9
- f) *RECOMENDACIÓN FUERTE, EVIDENCIA ALTA- IA.*
- g) Realizar al menos una valoración por oftalmología para descartar endoftalmítis.³⁵

RECOMENDACIÓN DÉBIL, EVIDENCIA ALTA – IIA.

Candidiasis neonatal congénita diseminada:

- h) Los recién nacidos pretérmino, en especial los de muy bajo peso o con ruptura prematura de membranas y cuadro clínico sugestivo, deben recibir manejo sistémico con anfotericina B hasta completar 25 mg/k dosis acumulada o fluconazol como segunda elección.³⁶

RECOMENDACIÓN DÉBIL, EVIDENCIA MODERADA – IIIB

En recién nacidos a término sin evidencia de candidemia se puede utilizar tratamiento tópico.²⁶

Candidiasis urinaria:

- 1) La candiduria debe ser tratada en todos los sintomáticos y en neonatos de bajo peso.³⁷

RECOMENDACIÓN DÉBIL, EVIDENCIA ALTA – IIIA.

- 2) El fluconazol es el medicamento de elección en los pacientes con infección de vías urinarias por *Candida*, siempre que haya estabilidad hemodinámica pues tiene una excelente penetrabilidad a la vía urinaria así como al SNC.³⁸
- 3) La anfotericina B es la droga de elección en caso de inestabilidad hemodinámica.²⁰
- 4) El tiempo de tratamiento se recomienda entre 7 y 14 días, siempre que no exista compromiso de otro sistema.²²

RECOMENDACIÓN DÉBIL, EVIDENCIA ALTA – IIIA.

- 5) Se deben retirar los catéteres urinarios y no se indica la irrigación de la vejiga en forma regular, aunque puede ser útil en algunos casos de *C. glabrata* resistente a fluconazol.¹⁶
- 6) *RECOMENDACIÓN DÉBIL, EVIDENCIA MODERADA- IIIB.*
- 7) Se recomienda punción lumbar y evaluación del fondo de ojo en los casos de cultivos positivos en orina para cualquier especie de *Candida*.¹⁶

RECOMENDACIÓN DÉBIL, EVIDENCIA MODERADA- IIIB.

- 8) En los casos de bolas fúngicas se considera el manejo quirúrgico como primera opción en RN, así como el manejo con fluconazol en dosis de 12 mg/k/día, hasta que el cultivo sea negativo.³⁹

RECOMENDACIÓN DÉBIL, EVIDENCIA MODERADA-III B.

Meningitis por Candida:

a) Teniendo en cuenta la tendencia de esta enfermedad a las recaídas, el tratamiento debe administrarse por lo menos durante cuatro semanas después de la resolución de todos los signos y síntomas relacionados con la infección. La anfotericina B con flucitosina es la terapia inicial indicada.⁴⁰

b) En caso de existir infección en SNC e inestabilidad hemodinámica, la elección es el uso de anfotericina B deoxicolato en las primeras 48 a 72 horas; una vez se haya establecido la sensibilidad y las condiciones del paciente lo permitan se debe tratar de llevar a manejo con fluconazol.³³

c) *RECOMENDACIÓN DÉBIL, EVIDENCIA MODERADA- III B.*

d) Las válvulas de derivación ventrículooperitoneal deben ser retiradas.⁸

Endocarditis por Candida:

a) El manejo indicado es con anfotericina B en dosis máxima durante seis semanas.¹⁰

b) *RECOMENDACIÓN DÉBIL, EVIDENCIA ALTA- IIIA.*

Como se pueden presentar recaídas, se requiere seguimiento cuidadoso por lo menos durante un año. El tratamiento por largo tiempo con fluconazol se ha usado después del manejo inicial. En neonatos con bajo peso el manejo médico sin cirugía ha demostrado ser efectivo.^{6,41}

Endoftalmitis por Candida:

a) Manejo inicial con anfotericina B hasta completar la resolución completa o estabilización de la enfermedad por 6 a 12 semanas.⁹

RECOMENDACIÓN DÉBIL, EVIDENCIA MODERADA- III B.

b) El fluconazol puede utilizarse para completar el manejo cuando es sensible.⁹

c) *RECOMENDACIÓN DÉBIL, EVIDENCIA MODERADA- III B.*

d) Todos deben tener por lo menos una valoración por el oftalmólogo.^{9,35}

e) *RECOMENDACIÓN DÉBIL, EVIDENCIA MODERADA- IIB.*

Osteomielitis y artritis por Candida:

a) Esta indicado el desbridamiento quirúrgico al igual que el manejo con anfotericina B por dos a tres semanas, seguido por fluconazol para un total de seis a doce meses.¹⁹

b) *RECOMENDACIÓN DÉBIL, EVIDENCIA MODERADA- III B.*

c) El uso de terapia intraarticular no está recomendada.

En los casos de los recién nacidos que tengan cultivos positivos a pesar del manejo, se deben realizar estudios de imágenes en busca de lesiones fúngicas en vías urinarias, bazo o hígado.¹⁰

RECOMENDACIÓN DÉBIL, EVIDENCIA MODERADA- III B.

El uso de equinocandinas se restringe a las situaciones en las cuales la toxicidad renal no permite el uso de anfotericina B o fluconazol.^{25,29}

RECOMENDACIÓN DÉBIL, EVIDENCIA MODERADA- III B.

¿Está recomendado el uso de profilaxis para infección por Candida en todos los recién nacidos?

Las unidades de cuidado neonatal que tengan incidencia superior al 5% se benefician de profilaxis en los RN pretérminos por debajo de 1.000 gramos o menores de 28 semanas.⁴²

RECOMENDACIÓN FUERTE, EVIDENCIA ALTA – IA.

Hay suficiente evidencia para apoyar el uso de fluconazol con el objeto de disminuir la mortalidad debido a infección micótica sistémica. Sin embargo, está por establecerse el impacto a largo tiempo de esta intervención.^{43,34} Se recomienda el uso de fluconazol a 3 mg/kg dos veces en la semana durante seis semanas.^{32,44}

RECOMENDACIÓN FUERTE, EVIDENCIA ALTA – IA.

El uso intravenoso por seis semanas en prematuros menores de 1.000 g en dosis de 3 mg/kg/día y aún más en aquellos sitios con alta incidencia de candidemia, puede disminuir la enfermedad invasiva.⁴⁵ No hay evidencia fuerte que apoye el uso de nistatina para la prevención de enfermedad micótica sistémica en las unidades de cuidado intensivo.^{46,32}

RECOMENDACIÓN DÉBIL, EVIDENCIA MODERADA-IIIIC.

¿Qué estrategias pueden implementarse para disminuir la infección por *Candida* en las unidades de recién nacidos?

No hay evidencia fuerte que apoye el aislamiento para disminuir la infección cruzada por *Candida* en unidades de recién nacidos; se han establecido algunas otras medidas que apoyan el control de la infección.^{47,48}

Manejo de líneas vasculares: se recomienda el uso de sistemas vasculares cerrados con adecuados antisépticos y apósitos transparentes alrededor de la implantación del catéter. Estos deben retirarse ante la sospecha de infección sistémica que requiera iniciar el tratamiento. Se ha demostrado que la evolución es mejor en aquellos a quienes se les retira el catéter en los primeros tres días cuando se identifican cultivos positivos. Se deben realizar cambios periódicos de accesos centrales aunque no se ha establecido cual debe ser el tiempo mínimo para realizarlos.^{49,50}

Uso racional de medicamentos: es indispensable el uso racional de antibióticos de amplio espectro, como cefalosporinas de tercera generación y carbapenémicos. Se deben restringir los anti H2 y el uso de dexametasona postnatal.¹⁶

Lactancia: se debe estimular la iniciación temprana de la lactancia materna como estrategia para disminuir la aparición de enterocolitis necrosante.³⁹

Referencias

- Smith PB, Steinbach WJ, Benjamin DK, Jr. Neonatal candidiasis. *Infect Dis Clin North Am.* 2005;19 (3):603-15.
- Hope WW, Castagnola E, Groll AH, Roilides E, Akova M, Arendrup MC, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: prevention and management of invasive infections in neonates and children caused by *Candida* spp. *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18 Suppl 7:38-52.
- Kaufman DA. "Getting to Zero": preventing invasive *Candida* infections and eliminating infection-related mortality and morbidity in extremely preterm infants. *Early Hum Dev.* 2012; 88 Suppl 2:S45-9.
- Fridkin SK, Kaufman D, Edwards JR, Shetty S, Horan T. Changing incidence of *Candida* bloodstream infections among NICU patients in the United States: 1995-2004. *Pediatrics.* 2006; 117(5):1680-7.
- Testoni D, Smith PB, Benjamin DK. The use of antifungal therapy in neonatal intensive care. *Clin Perinatol.* 2012; 39(1):83-98.
- Pfaller M, Neofytos D, Diekema D, Azie N, Meier-Kriesche HU, Quan SP, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 3648 patients: data from the Prospective Antifungal Therapy (PATH Alliance®) registry, 2004-2008. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2012; 74(4):323-31.
- Montagna MT, Lovero G, De Giglio O, Iatta R, Caggiano G, Montagna O, et al. Invasive fungal infections in neonatal intensive care units of Southern Italy: a multicentre regional active surveillance (AURORA project). *J Prev Med Hyg.* 2010; 51(3):125-30.
- Figueras C, Heredia CD, Garcia JJ, Navarro M, Ruiz-Contreras J, Rossich R, et al. [The Spanish Society of Paediatric Infectious Diseases (SEIP) recommendations on the diagnosis and management of invasive candidiasis]. *An Pediatr (Barc).* 2011; 74(5):337.e1-337.e17.
- Feja KN, Wu F, Roberts K, Loughrey M, Nesin M, Larson E, et al. Risk factors for candidemia in critically ill infants: a matched case-control study. *J Pediatr.* 2005; 147(2):156-61.
- Chalmers C, Gaur S, Chew J, Wright T, Kumar A, Mathur S, et al. Epidemiology and management of candidaemia--a retrospective, multicentre study in five hospitals in the UK. *Mycoses.* 2011; 54(6):e795-800.
- Camacho-Gonzalez A, Spearman PW, Stoll BJ. Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis. *Pediatr Clin North Am.* 2013; 60(2):367-89.
- Steinbach WJ, Roilides E, Berman D, Hoffman JA, Groll AH, Bin-Hussain I, et al. Results from a prospective, international, epidemiologic study of invasive candidiasis in children and neonates. *Pediatr Infect Dis J.* 2012; 31(12):1252-7.
- Chapman RL. Prevention and treatment of *Candida* infections in neonates. *Semin Perinatol.* 2007; 31(1):39-46.
- Sardana V, Pandey A, Madan M, Goel SP, Asthana AK. Neonatal candidemia: a changing trend. *Indian J Pathol Microbiol.* 2012; 55(1):132-3.
- Benjamin DK, Stoll BJ, Gantz MG, Walsh MC, Sánchez PJ, Das A, et al. Neonatal candidiasis: epidemiology, risk factors, and clinical judgment. *Pediatrics.* 2010; 126(4):e865-73.
- Oeser C, Lamagni T, Heath PT, Sharland M, Ladhani S. The epidemiology of neonatal and pediatric candidemia in England and Wales, 2000-2009. *Pediatr Infect Dis J.* 2013; 32(1):23-6.
- Zaoutis TE. Invasive fungal infections in pediatric patients: challenges to optimal management. *J Pediatr.* 2010; 156(4):A1-S86.
- Saiman L, Ludington E, Pfaller M, Rangel-Frausto S, Wiblin RT, Dawson J, et al. Risk factors for candidemia in Neonatal Intensive Care Unit patients. The National Epidemiology of Mycosis Survey study group. *Pediatr Infect Dis J.* 2000; 19(4):319-24.

19. Pappas PG. Invasive candidiasis. *Infect Dis Clin North Am.* 2006; 20(3):485-506.
20. Benjamin DK, Stoll BJ, Fanaroff AA, McDonald SA, Oh W, Higgins RD, et al. Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics.* 2006; 117(1):84-92.
21. Miranda LN, van der Heijden IM, Costa SF, Sousa AP, Sienna RA, Gobara S, et al. *Candida* colonisation as a source for candidaemia. *J Hosp Infect.* 2009; 72(1):9-16.
22. Bliss JM, Wong AY, Bhak G, Laforce-Nesbitt SS, Taylor S, Tan S, et al. *Candida* virulence properties and adverse clinical outcomes in neonatal candidiasis. *J Pediatr.* 2012; 161(3):441-7.e2.
23. Clerihew L, McGuire W. Antifungal therapy for newborn infants with invasive fungal infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 6:CD003953.
24. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK, Calandra TF, Edwards JE, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009; 48(5):503-35.
25. Turner K, Manzoni P, Benjamin DK, Cohen-Wolkowicz M, Smith PB, Laughon MM. Fluconazole pharmacokinetics and safety in premature infants. *Curr Med Chem.* 2012; 19(27):4617-20.
26. Wilkerson J, McPherson C, Donze A. Fluconazole to prevent systemic fungal infections in infants: reviewing the evidence. *Neonatal Netw.* 2010; 29(5):323-33.
27. Egunsola O, Adefurin A, Fakis A, Jacqz-Aigrain E, Choonara I, Sammons H. Safety of fluconazole in paediatrics: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013; 69(6):1211-21.
28. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002; 110 (2 Pt 1): 285-91.
29. Smith PB, Steinbach WJ, Cotten CM, Schell WA, Perfect JR, Walsh TJ, et al. Caspofungin for the treatment of azole resistant candidemia in a premature infant. *J Perinatol.* 2007; 27(2):127-9.
30. Roilides E. Invasive candidiasis in neonates and children. *Early Hum Dev.* 2011; 87 Suppl 1:S75-6.
31. Brecht M, Clerihew L, McGuire W. Prevention and treatment of invasive fungal infection in very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2009; 94(1):F65-9.
32. Hsieh E, Smith PB, Jacqz-Aigrain E, Kaguelidou F, Cohen-Wolkowicz M, Manzoni P, et al. Neonatal fungal infections: when to treat?. *Early Hum Dev.* 2012; 88 Suppl 2:S6-S10.
33. Le J, Tran TT, Bui I, Wang MK, Vo A, Adler-Shohet FC. Time to initiation of antifungal therapy for neonatal candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013; 57(6):2550-5.
34. Greenberg RG, Benjamin DK, Gantz MG, Cotten CM, Stoll BJ, Walsh MC, et al. Empiric antifungal therapy and outcomes in extremely low birth weight infants with invasive candidiasis. *J Pediatr.* 2012; 161(2):264-9.
35. Mohamed WA, Ismail M. A randomized, double-blind, prospective study of caspofungin vs. amphotericin B for the treatment of invasive candidiasis in newborn infants. *J Trop Pediatr.* 2012; 58(1):25-30.
36. Santolaya ME, Alvarado Matute T, de Queiroz Telles F, Colombo AL, Zurita J, Tiraboschi IN, et al. [Recommendations for the management of candidemia in neonates in Latin America. Grupo Proyecto Épico]. *Rev Iberoam Micol.* 2013; 30(3 Suppl 1):158-70.
37. Kaufman DA, Manzoni P. Strategies to prevent invasive candidal infection in extremely preterm infants. *Clin Perinatol.* 2010; 37(3):611-28.
38. El Ahmed HH, Cañadas-De la Fuente GA, Fernández-Castillo R, González-Jiménez E, Cantero-Hinojosa J, Lardón-Fernández M. [Generalized cutaneous candidiasis in newborn at term]. *Biomedica.* 2012; 32(2):170-3.
39. Wynn JL, Tan S, Gantz MG, Das A, Goldberg RN, Adams-Chapman I, et al. Outcomes following candiduria in extremely low birth weight infants. *Clin Infect Dis.* 2012; 54(3):331-9.
40. Jans J, Brüggemann RJ, Christmann V, Verweij PE, Warris A. Favorable outcome of neonatal cerebrospinal fluid shunt-associated *Candida* meningitis with caspofungin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(5):2391-3.
41. Basu S, Kumar A, Kapoor K, Bagri NK, Chandra A. Neonatal endogenous endophthalmitis: a report of six cases. *Pediatrics.* 2013; 131(4):e1292-7.
42. Hacimustafaoglu M, Celebi S. *Candida* infections in non-neutropenic children after the neonatal period. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2011; 9(10):923-40.
43. Healy CM. Fungal prophylaxis in the neonatal intensive care unit. *Neoreviews.* 2008;9(12):e562-e70.
44. Healy CM, Campbell JR, Zaccaria E, Baker CJ. Fluconazole prophylaxis in extremely low birth weight neonates reduces invasive candidiasis mortality rates without emergence of fluconazole-resistant *Candida* species. *Pediatrics.* 2008; 121(4):703-10.
45. O'Grady MJ, Dempsey EM. Antifungal prophylaxis for the prevention of neonatal candidiasis?. *Acta Paediatr.* 2008; 97(4):430-3.
46. Manzoni P, Stolfi I, Pugni L, Decembrino L, Magnani C, Vetrano G, et al. A multicenter, randomized trial of prophylactic fluconazole in preterm neonates. *N Engl J Med.* 2007; 356(24):2483-95.
47. Cornely OA, Marty FM, Stucker F, Pappas PG, Ullmann AJ. Efficacy and safety of micafungin for treatment of serious *Candida* infections in patients with or without malignant disease. *Mycoses.* 2011; 54(6):e838-47.
48. Kung YH, Hsieh YF, Weng YH, Lien RI, Luo J, Wang Y, et al. Risk factors of late-onset neonatal sepsis in Taiwan: A matched case-control study. *J Microbiol Immunol Infect.* 2013; S1684-1182(13)00195-3.
49. Knowles SJ. Strategies for the prevention of hospital-acquired infections in the neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect.* 2009; 71(1):95-6.
50. Romeo MG, Romeo DM, Trovato L, Oliveri S, Palermo F, Cota F, et al. Role of probiotics in the prevention of the enteric colonization by *Candida* in preterm newborns: incidence of late-onset sepsis and neurological outcome. *J Perinatol.* 2011; 31(1):63-9.

URGENCIAS: HALLAZGOS ELECTROCARDIOGRÁFICOS EN PACIENTES CON SÍNCOPE

HOSPITAL DE SAN JOSÉ DE BOGOTÁ DC,
JUNIO 2012 - JUNIO 2013

Alfonso Ternera MD*, Miguel Angel Saavedra MD**, Edwin Andrés Niño MD***, Néstor Cifuentes MD***, Daniel Wady Romano MD****

Resumen

Objetivo: describir los hallazgos del ECG en mayores de 18 años con síncope al ingreso a urgencias, entre junio 1 de 2012 y junio 1 de 2013 en el Hospital de San José de Bogotá DC. **Materiales y métodos:** estudio de corte transversal retrospectivo con datos de variables sociodemográficas clínicas y hallazgos del ECG reportados en forma independiente por un médico de urgencias y un cardiólogo. **Resultados:** 60 pacientes cumplieron los criterios según las guías de la Sociedad Europea de Cardiología. Los hallazgos del ECG más frecuentes fueron cambios del intervalo QT (11.7%), bradicardia sinusal (6.7%), bloqueo bifascicular (5%), bloqueo aurículo ventricular de segundo grado (1.7%), taquicardia ventricular no sostenida (1.7%), ondas Q sugestivas de necrosis miocárdica (1.7%) y otros cambios (20%). La concordancia entre médico general versus cardiólogo fue 41.5%. **Conclusión:** la edad mediana y el género son similares a los reportados en otros estudios, pero hay notoria diferencia en la interpretación del ECG entre el médico de urgencias y el cardiólogo, lo cual puede cambiar el pronóstico y aumentar la probabilidad de desenlaces negativos.

Palabras clave: término MeSH síncope inconciencia, electrocardiografía, ECG.

Abreviaturas: ECG, electrocardiograma(s).

EMERGENCY ROOM: ELECTROCARDIOGRAM FINDINGS IN PATIENTS WITH SYNCOPÉ

Abstract

Objective: to describe the initial electrocardiogram (ECG) findings in emergency room (ER) patients aged 18 years or more with syncope, between June 1 2012 and June 1 2013 at Hospital de San José, Bogotá DC. **Materials and Methods:** cross-sectional, retrospective study with data on clinical socio-demographic variables and ECG findings reported

Fecha recibido: junio 3 de 2014 - Fecha aceptado: noviembre 27 de 2014

* Cardiólogo, Hospital de San José. Instructor Asociado, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Docente de cardiología, Hospital Universitario de La Samaritana. Bogotá DC, Colombia.

** Jefe del Servicio de Urgencias, Hospital de San José. Instructor Asistente Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

*** Residente III de Medicina de Urgencias, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

**** Especialista en Medicina de Urgencias. Instructor Asistente, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

independently by an ER physician and a cardiologist. **Results:** the European Society of Cardiology criteria were met by 60 patients. The most common ECG findings include: QT interval changes (11.7%), sinus bradycardia (6.7%), bifascicular block (5%), grade II atrioventricular block (1.7%), nonsustained ventricular tachycardia (1.7%), Q waves suggestive of myocardial necrosis (1.7%) and other changes (20%). Concordance between the general practitioner and the cardiologist was 41.5%. **Conclusion:** the median for age and gender are similar to those reported in other studies, but there is a significant difference between the ER physician and the cardiologist ECG interpretation which may change the prognosis and increase the risk for adverse outcomes.

Key words: MeSH terms, syncope, loss of consciousness, electrocardiography, ECG

Introducción

Síncope se define como una pérdida transitoria de conciencia que incluye recuperación espontánea y no deja secuelas, debida a la disminución de la perfusión cerebral de manera temporal¹, produce gran cantidad de consultas tanto en atención primaria² como en urgencias; entre 6 y 30% de los pacientes teniendo en cuenta la edad, presentan un episodio de síncope debido a una causa cardíaca. Según las guías europeas se describe como un estado patológico frecuente en la población general, donde el primer episodio ocurre en edades características predominando en mayores de 40 años.³ Cerca de 1% de los infantes en sus primeros años puede cursar con un síncope vasovagal.^{4,5} Un estudio de cohorte evidenció que solo el 5% de los adultos presentaron un primer episodio de síncope después de 40 años. La población general presentó síncope de características neuromediadas en la infancia y en la adolescencia.² Se puede encontrar un incremento después de los 65 años de edad sin discriminar género.² En el estudio Framingham la incidencia evidencia un incremento importante en mayores de 70 años con 5,7 episodios/1.000 personas año en varones entre 60 y 69 años, elevándose a 11,1/1.000 entre 70 y 79 años.^{2,6}

De América Latina un estudio argentino estimó una prevalencia de síncope en la población general de 18,5%⁷, concluyendo que la cardiopatía estructural y la enfermedad eléctrica primaria tuvieron un aumento importante de muerte súbita cardíaca y de mortalidad global. El efecto del síncope no es representativo de

desenlaces lamentables, sino el pronóstico que será dado por la patología causante del mismo.^{8,9} Para tal fin se trabajó en la elaboración y utilización de algoritmos diagnósticos que han mostrado ser una herramienta útil para incrementar el diagnóstico y permitir un uso racional de los recursos.¹⁰ Entre el 1 y 3% de los pacientes estudiados en urgencias cursan con episodios sincopales o enfermedades originadas de los mismos. Entre 60 y 85% de los pacientes con síncope no tuvieron nuevos eventos. Por último el 40% de toda la población en algún momento de su vida, presenta algún episodio sincopal.¹¹

Al estudiar los casos se debe enfatizar en la historia clínica, interrogando antecedentes, síntomas que cumplan con los criterios de definición y realizando un adecuado examen físico para descartar patologías cardíológicas estructurales y del ritmo con herramientas como el ECG.¹²

Según la guía de práctica clínica para el diagnóstico y manejo del síncope (versión 2009) de la *Sociedad Europea de Cardiología*, la *European Heart Rhythm Association*, *Heart Failure Association* y *Heart Rhythm Society* se describen los siguientes cambios en el ECG: taquicardia ventricular no sostenida definida como sucesión de tres o más latidos ventriculares prematuros consecutivos, con frecuencia cardíaca mayor de 100 latidos por minuto, que terminan en forma espontánea en menos de 30 segundos¹³, bloqueo bifascicular, de rama derecha (BRD) o izquierda (BRI) combinada ya sea con bloqueo fascicular anterior, hemibloqueo anterior (HBA) izquierdo o posterior (HBP) izquierdo u otras anomalías de la

conducción intraventricular con duración del QRS \geq 120 ms, bradicardia sinusal inadecuada definida por una frecuencia cardíaca $<$ 60 lpm cuando el nódulo sinusal actúa como marcapaso primario¹⁴, o bloqueo sinoauricular entendido como un trastorno en el que los impulsos auriculares son conducidos con retraso o no son conducidos en absoluto a los ventrículos en un momento en que la vía de conducción AV no está en periodo refractario fisiológico¹⁴, en ausencia de medicación cronotrópica negativa o entrenamiento físico complejos QRS preexcitados debido a una vía accesoria por lo regular aurículo ventricular¹³, IQT prolongado o corto (QT intervalo mayor de 0,44 seg o menor de 0.33 segundos)¹³, patrón de bloqueo de rama derecha con elevación del segmento ST en las derivaciones V1-V3 (patrón de Brugada), ondas T negativas en las derivaciones precordiales derechas, ondas epsilon y potenciales ventriculares tardíos que indiquen miocardiopatía arritmogénica ventricular.³ En nuestra revisión no se encontraron estudios publicados en suramérica ni en Colombia que determinen los cambios del ECG en pacientes mayores de 18 años que ingresaron a urgencias con síncope. En el Hospital de San José de Bogotá se atendieron 31.226 pacientes por urgencias en 2012, de los cuales se diagnosticaron 0.19% como síncope. Este estudio tiene como objetivo describir los cambios del ECG de estos pacientes con síncope entre junio 2012 y julio 2013, de manera que sirva como guía y apoyo a los servicios médicos del territorio nacional.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio de corte transversal retrospectivo. Se buscaron los pacientes de la base E-salud de urgencias del Hospital de San José (HSJ) que ingresaron entre el 1 de junio 2012 y 1 de junio 2013, con diagnóstico de síncope (código R 55X). De este grupo de pacientes se seleccionaron los que cumplieron criterios diagnósticos para síncope de acuerdo con la guía de práctica clínica para el diagnóstico y manejo del síncope (versión 2009) del grupo de Trabajo para el Diagnóstico y Manejo del Síncope de la Sociedad Europea de Cardiología. Se recogieron los datos de las variables sociodemográficas (edad y sexo) y clínicas (antecedente de falla) y de la lectura

del ECG realizada por parte de los médicos del servicio de urgencias. Para ello se emplearon formatos manuales y se tomaron de manera digital fotografías en alta definición de cada uno de los ECG que fueron enviados al servicio de cardiología para su respectiva lectura por los médicos de este servicio de manera independiente. Estos datos fueron ingresados a una hoja Excel y luego importados al paquete estadístico *Stata 12*®. Se analizó la frecuencia de los cambios del ECG reportados según edad, sexo y antecedente de falla cardíaca, mediante frecuencias absolutas y relativas y se calculó el porcentaje de acuerdo con las dos lecturas del ECG.

Resultados: caracterización de la muestra

La base de datos de urgencias E-salud entre junio de 2012 y junio de 2013 en el Hospital de San José de Bogotá DC, Colombia, reportó un total de 220 pacientes con el código R 55x que corresponde a síncope. De estos se seleccionaron 60 que cumplieron los criterios diagnósticos de la guía. Las características sociodemográficas y clínicas de la muestra de participantes se presentan en la (Tabla 1). La edad mediana al momento del ingreso fue 62 años, con un rango entre 18 y 92, siendo un poco mayor el porcentaje de mujeres con 31 casos (51.7%) que hombres con 29 casos (48.3%). Se presentó antecedente de falla cardíaca en cinco (8.3%) y se revisaron sus ECG por el cardiólogo. De acuerdo con la interpretación dada por el especialista, el 53.3% de los trazados no presentaron alteraciones (Tabla 2). El hallazgo más frecuente fue el QT largo o corto, seguido de taquicardia sinusal, bradicardia sinusal e inversión de la onda T.

Tabla 1. Características de la población estudiada

Característica	Frecuencia - n (%)
Género	
femenino	31 (51.7)
masculino	29 (48.3)
Edad (mediana)	62 años
Antecedente de falla cardíaca	5 (8.3)

Tabla 2. Frecuencia de hallazgos electrocardiográficos (n=60)

Hallazgos	n (%)
Sin hallazgos	31 (51.7)
Bloqueo bifascicular (BRI o BRD con HBA o HBP)	2 (3.3)
Trastornos de conducción interventricular con QRS \geq 120 ms	0 (0)
Bradicardia sinusal \leq 50 lpm	4 (6.7)
Bloqueo aurículo ventricular de segundo grado	1 (1.7)
Bloqueo aurículo ventricular de tercer grado	0 (0)
Taquicardia ventricular no sostenida	1 (1.7)
Preexcitación ventricular	0 (0)
QT largo o corto	7 (11.7)
Patrón ECG tipo Brugada	0 (0)
Ondas Q sugestivas de necrosis miocárdica	1 (1.7)
Otros cambios electrocardiográficos	12 (20)
inversión onda T	4 (6.7)
fibrilación auricular	1 (1.7)
ritmo de marcapasos	0 (0)
taquicardia sinusal	6 (10.0)
extrasístoles ventriculares	0 (0)
arritmia sinusal	1 (1.7)

En cuanto a los hallazgos del ECG según género se encontraron más cambios en hombres (58.6%) que en mujeres (38.7%) y una mayor proporción de síndrome de QT largo o corto en los primeros. La presencia de bradicardia sinusal y de bloqueo bifascicular fue similar (**Tabla 3**). Cuando se analizaron los hallazgos del ECG por edad teniendo en cuenta como punto de corte los 40 años, se observó una mayor proporción de mayores de 40 años primando como hallazgos trastornos del IQT 7(11.6%) (**Tabla 4**).

Se revisaron las historias clínicas de estos pacientes para conocer la interpretación dada por el médico de turno en urgencias. En siete casos (11.6%) no había comentario alguno sobre el examen. Se tomaron los 53 restantes para comparar los hallazgos de urgencias con los del cardiólogo. De los diagnósticos dados, las lecturas coincidieron en 22 (41.5%), de los cuales 19

Tabla 3. Hallazgos electrocardiográficos por género

Hallazgo del ECG	Masculino (n=29) n (%)	Femenino (n=31) n (%)
Bloqueo bifascicular	1(3.45)	1(3.23)
Trastorno de la conducción intraventricular (QRS>120ms)	0	0
Bradicardia sinusal(<50 lpm)	2(6.90)	2(6.45)
BAV de segundo grado	0	1(3.23)
BAV de tercer grado	0	0
TV no sostenida	1(3.45)	0
Preexcitación ventricular	0	0
QT largo o corto	7(24.1)	0
Patrón tipo Brugada	0	0
Onda Q sugestiva de necrosis	1(3.45)	0
Otros	5(17.2)	8(21.6)
Total	17(58,6)	12(38,7)

Tabla 4. Hallazgos electrocardiográficos por edad

Hallazgo ECG	18-39 años (n=16) n (%)	>40 años (n=44) n (%)
Bloqueo bifascicular	0	2(3.33)
Trastorno de la conducción intraventricular (QRS>120ms)	0	0
Bradicardia sinusal(<50 lpm)	1(6.25)	3(6.82)
BAV de segundo grado	1(6.25)	0
BAV de tercer grado	0	0
TV no sostenida	0	1(2.27)
Preexcitación ventricular	0	0
QT largo o corto	3(18.7)	7(11.6)
Patrón tipo Brugada	0	0
Onda Q sugestiva de necrosis	0	1(2.27)
Otros	3(18.7)	10(22.7)

corresponden a trazados sin hallazgos, dos a bradicardia sinusal y uno a fibrilación auricular. En los demás hubo discrepancias entre las lecturas. El porcentaje de acuerdo en el reporte de hallazgos entre los dos servicios fue 41.5% (**Tablas 5 y 6**). De acuerdo con el coeficiente kappa (kappa= -0.18, error estándar=0.11), p=0.94 puede considerarse que no hubo acuerdo entre los evaluadores (cardiólogo y médico general de urgencias) o que el acuerdo encontrado fue muy pobre.

Tabla 5. Frecuencia de hallazgos coincidentes entre urgencias y cardiología

Hallazgos	n
Sin hallazgos	19
Bloqueo bifascicular (BRI o BRD con HBA o HBP)	0
Trastornos de conducción interventricular con QRS \geq 120 ms	0
Bradicardia sinusal \leq 50 lpm	2
Bloqueo aurículo ventricular de segundo grado	0
Taquicardia ventricular no sostenida	0
QT largo o corto	0
Ondas Q sugestivas de necrosis miocárdica	0
Otros cambios electrocardiográficos	
inversión onda T	0
fibrilación auricular	1
ritmo de marcapasos	0
taquicardia sinusal	0
extrasístoles ventriculares	0
arritmia sinusal	0
Total	22

Tabla 6. Lectura del ECG por médico de urgencias comparada con el cardiólogo

		Cardiólogo		
		Anormal	Normal	
Médico de urgencias	Anormal	3	8	11
	Normal	23	19	42
		26	27	53

De hecho solo hubo acuerdo en tres clasificaciones consideradas como anormales (5.66%) y 19 como normales (35.85%)

Discusión

Este es el primer estudio sobre hallazgos del ECG en pacientes con síncope en el Hospital de San José, en el que se describen los hallazgos en la población mayor de 18 años, caracterizados por edad, sexo y antecedente de falla cardíaca. El 72% de los datos encontrados en la base de E salud con el código CIE-10 R55x que corresponde a síncope, no concordaron con la definición establecida en la guía de práctica clínica para el diagnóstico y manejo del síncope (versión 2009) del grupo de Trabajo para el Diagnóstico y Manejo del Síncope de la Sociedad Europea de Cardiología, por lo cual se revisaron todas las historias clínicas y se tomaron los pacientes que cumplían con los criterios.

En nuestro estudio la mediana fue de 62 años y no hubo diferencias de género importantes ya que las mujeres correspondían al (51.7%). La primera concuerda según las guías de práctica clínica (versión 2009) de la Sociedad Europea de Cardiología para síncope, donde afirman que hay un aumento en la presentación en pacientes mayores de 65 años, siendo igual en hombres y mujeres. Así mismo, nuestros datos están de acuerdo con el resultado reportado por el estudio Framingham² según el cual la incidencia del episodio muestra un aumento pronunciado después de los 70 años.

De América latina solo se encontró un análisis en Argentina, donde se estimó una prevalencia del síncope en la población general del 18,5%; sin embargo, sólo el 55% de los pacientes consultó al médico luego de un episodio⁷, pero no hay estudios de ECG. En nuestro estudio se encontraron los siguientes hallazgos del ECG que fueron concordantes con las guías de la sociedad europea de cardiología: cambios de intervalo QT con siete casos (11.7%), bradicardia sinusal cuatro (6.7%), bloqueo bifascicular dos (BRI o BRD con HBA o HPB) (3.3%), bloqueo aurículo ventricular de segundo grado, uno (1.7%), taquicardia ventricular no sostenida uno (1.7%) y ondas Q sugestivas de necrosis miocárdica uno (1.7%). En contraste no se encontraron casos de trastornos de conducción interventricular con QRS $>$ 120 ms, bloqueo auriculoventricular de tercer grado, preexcitación ventricular ni patrón del ECG tipo Brugada. Se evidenciaron otros cambios como taquicardia sinusal seis casos (10%), inversión de onda T cuatro (6.7%), fibrilación auricular uno (1.7%) y arritmia sinusal uno (1.7%).

Ahora bien, teniendo en cuenta que la cardiopatía estructural reflejada como falla cardíaca es el principal factor de riesgo de muerte súbita y mortalidad global en pacientes con síncope⁷, se tuvo en cuenta también esta variable encontrando ocho casos (13.3%) los cuales se relacionan con episodios de síncope.

No existen estudios donde se evidencie la concordancia entre la lectura del ECG del médico de urgencias versus el cardiólogo, por lo cual no hubo referencia de comparación. Este estudio reveló una concordancia del 41.5% pero se encontró una gran diferencia

entre estas lecturas ya que de las 22 concordancias 19 (86%) se trataban de ECG leídos como normales y de los 26 pacientes encontrados con hallazgos anormales por el servicio de cardiología solo tres (11.5%) presentaban concordancia con la lectura del médico de urgencias. Podemos concluir que no hubo acuerdo entre los evaluadores (coeficiente kappa= -0.18; error estándar=0.11), p=0.94. Asimismo la mayoría de los ECG considerados anormales por el médico de urgencias al ser interpretados por el servicio de cardiología detectaron otra anomalía distinta a la descrita o eran normales.

Consideramos por lo tanto que se deben mejorar los esfuerzos para lograr una adecuada interpretación de los hallazgos ECG desde el ingreso del paciente, teniendo en cuenta que la correcta identificación de trastornos como alteraciones del intervalo QT o del síndrome de Brugada han demostrado tener un papel importante en el pronóstico de los pacientes con síncope de alto riesgo.¹⁵ De las 60 historias clínicas no se encontraron lecturas de siete ECG por el médico general (11,7%) y no se pudieron cotejar con el cardiólogo, lo cual podría ocasionar una disminución en la precisión de los resultados.

Deben proponerse nuevos estudios con un mayor tamaño de la muestra y de carácter prospectivo en el que se hayan tomado medidas de mejoramiento, buscando una adecuada interpretación del ECG en el servicio de urgencias. Podemos concluir entonces que al haber establecido los principales hallazgos anormales del ECG asociados con pacientes que presentaron eventos sincopales y fueron diagnosticados en el Hospital de San José de Bogotá DC, estos concuerdan de cerca con los criterios clínicos y las descripciones a nivel mundial. Se pudo evaluar además la concordancia en la lectura

del ECG entre el médico de urgencias y el cardiólogo, encontrando diferencias entre las lecturas de aquellos con anomalías, tema de discusión actual debido a que se podrían evitar posibles complicaciones si se realizara un diagnóstico temprano y oportuno.

Referencias

1. Blanc JJ, L'Her C, Touiza A, Garo B, L'Her E, Mansourati J. Prospective evaluation and outcome of patients admitted for syncope over a 1 year period. *Eur Heart J*. 2002; 23(10):815-20.
2. Colman N, Nahm K, Ganzeboom KS, Shen WK, Reitsma J, Linzer M, et al. Epidemiology of reflex syncope. *Clin Auton Res*. 2004;14 Suppl 1:9-17.
3. Moya A, Sutton R, Ammirati F, Blanc JJ, Brignole M, Dahm JB, et al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y manejo del síncope. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62(12):1466.e1-e52.
4. Lombroso CT, Lerman P. Breathholding spells (cyanotic and pallid infantile syncope). *Pediatrics*. 1967 Apr;39(4):563-81.
5. Wieling W, Ganzeboom KS, Saul JP. Reflex syncope in children and adolescents. *Heart*. 2004;90 (9):1094-100.
6. Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, Chen MH, Chen L, Benjamin EJ, Levy D. Incidence and prognosis of syncope. *N Engl J Med*. 2002; 347:878-85.
7. Ruiz GA, Madoery C, Scaglione J, Labadet C, Estepo J, Caceres Monie C, et al. Encuesta nacional: síncope. Conductas diagnósticas y terapéuticas. Diagnóstico etiológico. *Rev Fed Arg Cardiología*. 1998;27:277-90.
8. Ruiz GA, Peralta A, Gonzalez Zuelgaray J, Duce E. Evolution of patients with clinical neurocardiogenic (vasovagal) syncope not subjected to specific treatment. *Am Heart J*. 1995;130:345-50.
9. Ammirati F, Colivicchi F, Santini M. Diagnosing syncope in clinical practice. Implementation of a simplified diagnostic algorithm in a multicentre prospective trial— the OESIL 2 study. *Eur Heart J*. 2000;21:935-40.
10. Brignole M, Menozzi C, Bartoletti A, Giada F, Lagi A, Ungar A, et al. A new management of syncope: prospective systematic guideline-based evaluation of patients referred urgently to global hospitals. *Eur Heart J*. 2006;27:76-82.
11. Zuloaga Mendiola R, de la Fuente Rodriguez A, Hoyos Valencia Y, Leon Rodriguez C. [User satisfaction: a tool to evaluate the results of the care service in a primary care emergency department]. *Aten Primaria*. 2010 Apr;42(4):242-3.
12. Brignole M, Alboni P, Benditt DG, Bergfeldt L, Blanc JJ, Bloch Thomsen PE, et al. [Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope. Update 2004. Executive summary]. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58(2):175-93.
13. Almendral Garrote J, González Torrecilla E, Atienza Fernández F, Vigil Escribano D, Arenal Maíz A. [Treatment of patients with ventricular preexcitation]. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57(9):859-68.
14. Vogler J, Breithardt G, Eckardt L. Bradyarrhythmias and conduction blocks. *Rev Esp Cardiol*. (Engl Ed). 2012;65(7):656-67.
15. Sheldon R. Syncope diagnostic scores. *Prog Cardiovasc Dis*. 2013; 55(4):390-5.

PREVALENCIA DE FERROPENIA POR MENORRAGIA EN UNA INSTITUCIÓN EDUCATIVA DEL ÁREA DE LA SALUD EN COLOMBIA

Maria Helena Solano MD*, Irene Del Carmen González MD**

Resumen

La menorragia es la causa más frecuente de ferropenia en mujeres en edad reproductiva. *Objetivo:* describir la prevalencia de ferropenia en estudiantes del área de la salud mayores de 18 años y que no había sido detectada. *Materiales y métodos:* a 154 estudiantes de medicina (rango de edad: 18 a 36 años) se les aplicó el cuestionario PBAC (siglas en inglés de la tabla pictórica para la estimación del sangrado menstrual). Se describe la presencia de anemia ferropénica y los niveles de ferritina con frecuencias absolutas y relativas. *Resultados:* se detectó ferropenia en 15% (nivel sérico <15 ug/L), menorragia 3.25% (pérdida menstrual >80 ml por ciclo) y anemia en 2%, (hemoglobina <12 g/dL). *Conclusión:* se observó alta prevalencia de ferropenia. Es necesario estudiar las causas con programas que incluyan promoción y evaluación de hábitos alimenticios en la población estudiantil. En nuestro estudio la herramienta no fue útil.

Palabras clave: menorragia, ferropenia, anemia, tabla pictórica para la estimación del sangrado menstrual (PBAC).

Abreviaturas: PBAC, tabla pictórica para la estimación del sangrado menstrual.

PREVALENCE OF IRON DEFICIENCY DUE TO MENORRHAGIA IN MEDICAL STUDENTS IN COLOMBIA

Abstract

Menorrhagia is the most common cause of iron deficiency in women of reproductive age. *Objective:* to describe the prevalence of iron deficiency, which had not been detected before, in older than 18 years old medical students. *Materials and Methods:* the PBAC (pictorial menstrual blood loss assessment chart) was applied to 154 medical students (aged: 18 to 36 years). The presence of iron-deficiency anemia and ferritin levels were described using absolute and relative frequencies. *Results:* iron deficiency was detected in 15% (serum level <15 ug/L), menorrhagia 3.25% (menstrual blood loss >80 ml per cycle) and anemia in 2%, (hemoglobin <12 g/dL). *Conclusion:* a high prevalence of iron deficiency was observed. A study on the causes by means of promotion programs and assessment of nutritional habits in the student population is needed. The tool used in our study was not useful.

Key words: menorrhagia, iron deficiency, anemia, pictorial menstrual blood loss assessment chart (PBAC)

Fecha recibido: julio 21 de 2014 - Fecha aceptado: marzo 10 de 2015

** Jefe del Servicio de Hematología, Hospital de San José, Profesor Titular, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

* Residente IV de Hematología Hospital de San José. Bogotá DC, Colombia.

Introducción

La ferropenia es uno de los motivos de consulta más frecuentes en la práctica de un hematólogo. En mujeres, de acuerdo con su peso corporal, las pérdidas de hierro basales pueden ser estimadas en 0.8 mg/día y las menstruales de hierro deben cuantificarse con las pérdidas basales.¹ De acuerdo con el estudio NHANES la prevalencia de anemia en mujeres jóvenes fue de 4.8%, siendo la deficiencia de hierro la de mayor predominio.²

Las mujeres requieren mayor cantidad de hierro que los hombres, además de sus necesidades comunes se enfrentan a demandas altas debido a la menstruación, el embarazo y la lactancia. Dentro de los factores que favorecen en las mujeres en edad reproductiva al desarrollo de ferropenia y anemia (forma grave de carencia de hierro) está la menorragia³, lo cual convierte a estas condiciones en un problema de salud pública por los síntomas asociados con la anemia, sobre el sistema inmunológico y a nivel neuromuscular ocasionando una reducción de la resistencia al ejercicio, de la actividad y de la productividad.⁴⁻⁶

Una de las pruebas para evaluar la ferropenia es la ferritina sérica, la cual tiene relación directa con los depósitos de hierro corporal³ y es la prueba diagnóstica inicial preferida para detectar temprano la ferropenia.⁷ En edad reproductiva la sensibilidad de una concentración baja de ferritina sérica (<15 µg/L) para deficiencia de hierro es de 75% con una especificidad de 98%. Cuando estas concentraciones son menores de 12 µg/L la sensibilidad para deficiencia de hierro es 61% con una especificidad de 100%.⁸ Las manifestaciones de ferropenia en el cuadro hemático dependen de la severidad. Cuando la deficiencia de hierro es incipiente puede incluir solo anisocitosis leve, con aumento del ancho de distribución eritrocitaria (ADE, IDE o RDW); pero conforme se manifiesta la anemia (hemoglobina <12 g/dL) aparecen hipocromía y microcitosis. El número de plaquetas puede estar dentro de lo normal, aunque cabe la posibilidad de trombocitopenia o trombocitosis.

De acuerdo con los estudios realizados por Haas y col.⁴ la ferropenia tiene consecuencias en el rendimiento

laboral, calidad de vida y el desempeño intelectual; por lo anterior, es importante que los médicos que trabajan con esta población detecten en forma precoz la menorragia como un factor de riesgo para el desarrollo de deficiencia de hierro. Cuantificar la pérdida menstrual puede ser difícil en la práctica clínica. El promedio de duración de un sangrado menstrual normal es de cinco días con ciclos que varían de acuerdo con la edad, cuyo promedio de 28 a 30 días con una tendencia a acortarse cuando se incrementa la edad.^{9,10}

La menorragia se ha definido como una pérdida menstrual abundante pero regular, en la cual hay una pérdida de sangre mayor o igual a 80 ml en cada menstruación.^{11,12} Se puede medir de tres formas: a) objetiva: cuantifica la hematina alcalina (del material sanitario usado se estima el contenido de sangre)¹³; b) de acuerdo con los días de duración de la menstruación o el número de productos sanitarios utilizados¹⁴ y c) la subjetiva o método de PBAC, de acuerdo con sus siglas en inglés (tabla pictórica para la estimación de sangrado menstrual), la cual se basa en la fracción de sangre que mancha el producto sanitario y el total de toallas o tampones utilizados. Un puntaje mayor de 100 es equivalente a una pérdida de sangre mayor de 80 ml. (**Tabla 1**). El PBAC tiene una especificidad de 89 % y una sensibilidad de 86 %.^{15,16} Hay estudios que han demostrado como el incremento en las pérdidas sanguíneas menstruales altera los valores de ferritina sérica y hemoglobina, a partir de pérdidas menstruales de 60 a 80 ml por ciclo (promedio de 76.4 ml)¹⁷, y la probabilidad de desarrollar anemia ferropénica se incrementa con pérdidas superiores a 120 ml.¹⁸

De acuerdo con los reportes de la OMS, la tasa de menorragia es de 8 a 27% en edad reproductiva basada en mediciones subjetivas.¹⁹ Estos resultados pueden reflejar las diferencias socioculturales en la percepción de la menstruación. La evidencia muestra que la menorragia tiene un efecto sobre la calidad de vida, con un impacto sobre la interacción social, bajo rendimiento y ausentismo laboral.^{14,20,21} En la práctica médica encontramos que menos de 50 % consultan por pérdidas menstruales mayores de 80 ml y casi un 50% que reportan menorragia tienen pérdidas menstruales menores de 40 ml.^{22,23}

Tabla 1. Tabla pictórica para la estimación semicuantitativa del sangrado menstrual

Puntos	Interpretación
1	Por cada tampón vaginal con manchado ligero
5	Por cada tampón vaginal con manchado moderado
10	Por cada tampón vaginal completamente manchado
1	Por cada compresa con ligera coloración
5	Por cada compresa con moderada coloración
5	Por un gran coágulo. En caso de rebosamiento, se estimará el valor aproximado.

Menorragia = puntuación \geq 100. Bibliografía: Higham J, O'Brien PMS, Shaw RW. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart. Br J Obstet Gynaecol 1990; 97: 734-39.

Se ha descrito anemia ferropénica en dos tercios de las mujeres con menorragia objetiva.^{10,24} Al menos dos ensayos aleatorios controlados han demostrado la mejoría cognitiva y de la calidad de vida en las mujeres ferropénicas que reciben suplemento de hierro, aun en las que no se encontraban anémicas al momento del diagnóstico.²⁵⁻²⁷ El objetivo del artículo consiste en determinar la prevalencia de ferropenia por menorragia en un grupo de estudiantes de medicina mayores de 18 años y que no habían sido detectadas antes. Como objetivo específico se evaluó el estado de ferropenia y la presencia de anemia mediante ferritina sérica y hemograma.

Materiales y métodos

El diseño corresponde a un estudio de corte transversal. Se tomó como población a estudiantes mujeres de la facultad de medicina mayores de 18 años pertenecientes a una institución educativa en Colombia.

Se consideró como población objetivo todas las que aceptaron participar en forma voluntaria. Los criterios de exclusión fueron: a) embarazo en cualquier trimestre; b) patología neoplásica de cualquier sitio; y c) infección crónica, síndrome de malabsorción conocida o que se hubiera realizado algún tipo de cirugía bariátrica.

Luego de la aprobación por parte del comité de ética de la universidad, se invitó por semestres a las estudiantes y se explicaron los objetivos de la investigación y las que aceptaron participar se les entregó el consentimiento informado por escrito. Luego de aceptarlo se

diligenció la escala subjetiva del ciclo menstrual PBAC y se realizaron las siguientes preguntas acerca de sus antecedentes personales:

- ¿Sabe usted si sufre de anemia por deficiencia de hierro?
- ¿Se encuentra en la actualidad en tratamiento con sulfato ferroso?
- ¿Sabe si ha sufrido de anemia por deficiencia de hierro?

Después se procedió a la venopunción realizada por una flebotomista del laboratorio para la realización del hemograma y cuantificación de ferritina sérica. Dentro de los instrumentos de medición se contó con un formato de recolección de datos y los reportes de muestras biológicas tomadas por venopunción. Se creó una base de datos en *Microsoft Excel*® y el análisis estadístico de la información se realizó en *Stata versión 12.0*®. Se reportó la prevalencia de deficiencia de hierro en porcentaje y la anemia ferropénica y los niveles de ferritina con frecuencias absolutas y relativas según las categorías establecidas.

Resultados

Se invitó a participar a todas las estudiantes de medicina de primero a décimo semestre mayores de 18 años, acudieron al llamado 154 (24%) de un total de 629. El promedio de edad fue de 20.3 años (rango: 18 - 36). De las que participaron solo una tenía diagnóstico conocido de anemia ferropénica, quien no se encontraba recibiendo tratamiento con sulfato ferroso. Se detectó menorragia en 3.25% (n=5), anemia 2% (n=3) y ferropenia en el 15% (n=22). De las 22 estudiantes en las que se detectó ferropenia, ninguna había sido diagnosticada antes y por lo tanto no venían recibiendo suplencia de hierro. Tres estudiantes presentaron anemia, dos de las cuales cumplieron con los criterios de cambios en la morfología del eritrocito: microcitosis, hipocromía y una cursó con trombocitosis asociada; ninguna fue detectada con menorragia. Las características clínicas y demográficas se resumen en la (Tabla 2).

Tabla 2. Características clínicas y demográficas

Características clínicas, n	Porcentaje (n)
Diagnóstico conocido de ferropenia	0.1(1)
Tratamiento con sulfato	0
Ferropenia	15 (22)
Anemia	2 (3)
Hemoglobina corpuscular media	1.9(3)
Hematocrito	1.3(2)
Trombocitosis	0.6(1)
Menorragia	3.2(5)

Efectos de la escala

La PBAC detectó cinco estudiantes con menorragia, de las cuales solo dos tenían ferropenia. En la (Figura 1) se relacionan las estudiantes con ferropenia y sus respectivos puntajes.

Discusión

Este es el primer estudio que evalúa la prevalencia de ferropenia por menorragia en estudiantes de medicina mayores de 18 años en Colombia. Se detectó menorragia en 3.25% una frecuencia baja de acuerdo con los datos de servicios de atención en salud, los cuales estiman que por lo menos de 5 a 10% de las mujeres en edad reproductiva buscan atención médica por menorragia.^{28,29} En este estudio no hubo ferropénicas con menorragia y las que referían menorragia no cursaron con ferropenia.

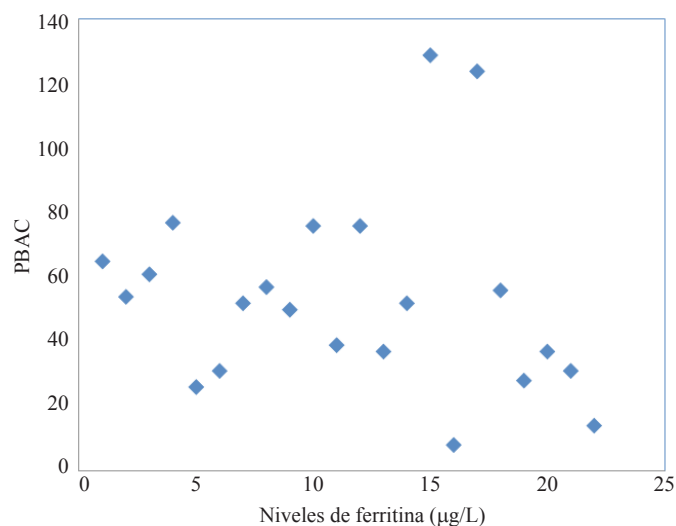
A pesar de conocer que la menstruación puede medirse en forma objetiva mediante la cuantificación de la hematina alcalina, en la que utilizando el material sanitario usado se estima el contenido de sangre, esto se hace sólo con fines de investigación y en los ensayos clínicos. Debido a que dos terceras partes de las mujeres con menorragia presentan anemia por deficiencia de hierro, se debe medir la hemoglobina y la ferritina sérica.³⁰

La prevalencia de ferropenia fue de 15%, lo que se considera como un porcentaje alto con respecto a otros estudios en este grupo etario; en otras investi-

gaciones se ha descrito entre 10 y 11%.^{31,32} Existen publicaciones de deficiencia de hierro con frecuencias variables. Strain reporta una prevalencia de 11% en irlandesas.³³ Switoniak³⁴ informa 13.4% en mujeres polacas, mientras que en Argentina se encontró 21.6% entre 16 y 44 años.³⁵ Este último estudio asoció la ferropenia con el estado socioeconómico, encontrando que entre más bajo sea el nivel mayor será la frecuencia de ferropenia.

Se escogió como instrumento de medición la tabla PBAC teniendo en cuenta que existen al menos seis estudios que han evaluado la precisión diagnóstica en la detección de menorragia. El estudio de validación del instrumento desarrollado por Higham¹⁵ reportó una sensibilidad de 86 % y especificidad 89 %, lo cual indica que es una herramienta muy válida que puede utilizarse en la práctica clínica. Un solo estudio no logró validar la tabla PBAC en una población con pérdidas menstruales sintomáticas obteniendo una sensibilidad de 97% y una especificidad de 7,5%³⁶, a diferencia de nuestro estudio cuya población era asintomática.

A pesar de que es una prueba fácil de realizar, en el estudio de Higham¹⁵ se reportaron mujeres con dificultad para entender la prueba, algunas anotaban menorragia en la tabla PBAC y resultaban con pérdidas menstruales normales, al parecer por dificultades para reconocer como es una toalla o

**Figura 1.** Relación de niveles de ferropenia y puntaje PBAC.

tampón con manchado leve a moderado. Otro factor que ha podido influir en los resultados es la diversidad en cuanto al tamaño y capacidad de absorción de los productos sanitarios, a diferencia con los estudios de menorragia en donde a las participantes se les suministran los productos sanitarios de la misma casa comercial.

En este estudio la frecuencia de anemia ferropénica fue de 2% (3 estudiantes) y ninguna cursó con menorragia, lo cual nos hace pensar que en nuestra población a estudio la ferropenia puede resultar de otras causas y no siempre refleja un trastorno ginecológico. Una de las razones que podrían plantearse es que en este grupo de edad, con el fin de evitar obesidad, siguen dietas autoformuladas, lo que podría llevar a desórdenes alimenticios y esta ser una de las razones por las que la ferropenia y la anemia ocurra en mujeres jóvenes³⁷, pues la tendencia social y cultural es considerar la delgadez como ideal, lo cual afecta en especial a las adolescentes y mujeres jóvenes, lleva en algunos casos a una obsesión de reducir la ingesta de alimentos solo por razones estéticas.³⁵ Así, la identificación de la ferropenia es importante para estratificar a esas estudiantes con etiología no clara, en búsqueda de otras causas. De acuerdo con los resultados de los estudios mencionados antes, asumimos que iniciar la suplencia de hierro en las estudiantes detectadas con ferropenia, podría evitar el desarrollo de anemia con las consecuencias ya descritas. No existen estudios de nuestro país en donde se haya evaluado la prevalencia de ferropenia por menorragia en este grupo de edad.

La presencia de ferropenia y anemia se asocia en forma significativa con una reducción en la calidad de vida.²⁰ En estudios futuros es importante valorarla así como la función cognitiva con el fin de describir la disminución en ambas áreas. La principal limitación fue la baja participación por parte de las estudiantes, una de las causas fue el temor a la venopunción y motivos personales asociados con el entorno social generado por sus compañeros de curso. Estos antecedentes demuestran la necesidad de aplicar otros métodos o herramientas que permitan detectar la presencia de menorragia de una manera menos subjetiva.

Conclusiones

En nuestra población se presentó alta prevalencia de ferropenia y se hace necesario estudiar las causas por medio de programas que incluyan la promoción y la evaluación de hábitos alimenticios en la población estudiantil. En cuanto a la herramienta, no es útil en una población joven asintomática como es el caso de las estudiantes de medicina.

Referencias

1. Hercberg S, Galan P. Nutritional anaemias. *Baillieres Clin Haematol.* 1992; 5(1):143-68.
2. Dallman PR, Yip R, Johnson C. Prevalence and causes of anemia in the United States, 1976 to 1980. *Am J Clin Nutr.* 1984; 39(3):437-45.
3. Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep.* 1998; 47(RR-3):1-29.
4. Haas JD, Brownlie T. Iron deficiency and reduced work capacity: a critical review of the research to determine a causal relationship. *J Nutr.* 2001; 131(2S-2):676S-88S; discussion 88S-90S.
5. Edgerton VR, Gardner GW, Ohira Y, Gunawardena KA, Senewiratne B. Iron-deficiency anaemia and its effect on worker productivity and activity patterns. *Br Med J.* 1979; 2(6204):1546-9.
6. Brock JH, Mulero V. Cellular and molecular aspects of iron and immune function. *Proc Nutr Soc.* 2000; 59(4):537-40.
7. Patterson AJ, Brown WJ, Roberts DC. Dietary and supplement treatment of iron deficiency results in improvements in general health and fatigue in Australian women of childbearing age. *J Am Coll Nutr.* 2001; 20(4):337-42.
8. Murray Kolb LE. Iron status and neuropsychological consequences in women of reproductive age: what do we know and where are we headed?. *J Nutr.* 2011; 141(4):747S-55S.
9. Münster K, Schmidt L, Helm P. Length and variation in the menstrual cycle—a cross-sectional study from a Danish county. *Br J Obstet Gynaecol.* 1992; 99(5):422-9.
10. Chiazzè L, Brayer FT, Macisco JJ, Parker MP, Duffy BJ. The length and variability of the human menstrual cycle. *JAMA.* 1968; 203(6):377-80.
11. Hallberg L, Nilsson L. Determination of menstrual blood loss. *Scand J Clin Lab Invest.* 1964; 16:244-8.
12. Fraser IS, Warner P, Marantos PA. Estimating menstrual blood loss in women with normal and excessive menstrual fluid volume. *Obstet Gynecol.* 2001; 98(5 Pt 1):806-14.
13. Janssen CA, Scholten PC, Heintz AP. A simple visual assessment technique to discriminate between menorrhagia and normal menstrual blood loss. *Obstet Gynecol.* 1995; 85(6):977-82.
14. Warner PE, Critchley HO, Lumsden MA, Campbell-Brown M, Douglas A, Murray GD. Menorrhagia II: is the 80-mL blood loss criterion useful in management of menorrhagia?. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 190(5):1224-9.
15. Higham JM, O'Brien PM, Shaw RW. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart. *Br J Obstet Gynaecol.* 1990; 97(8):734-9.
16. Wyatt KM, Dimmock PW, Walker TJ, O'Brien PM. Determination of total menstrual blood loss. *Fertil Steril.* 2001; 76(1):125-31.
17. Hallberg L, Högdahl AM, Nilsson L, Rybo G. Menstrual blood loss—a population study. Variation at different ages and attempts to define normality. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1966; 45(3):320-51.

18. Janssen CA, Scholten PC, Heintz AP. Reconsidering menorrhagia in gynecological practice. Is a 30-year-old definition still valid?. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1998; 78(1):69-72.
19. Harlow SD, Campbell OM. Epidemiology of menstrual disorders in developing countries: a systematic review. *BJOG.* 2004; 111(1):6-16.
20. Shapley M, Jordan K, Croft PR. Increased vaginal bleeding: the reasons women give for consulting primary care. *J Obstet Gynaecol.* 2003; 23(1):48-50.
21. Barnard K, Frayne SM, Skinner KM, Sullivan LM. Health status among women with menstrual symptoms. *J Womens Health (Larchmt).* 2003; 12(9):911-9.
22. Jenkinson C, Peto V, Coulter A. Making sense of ambiguity: evaluation in internal reliability and face validity of the SF 36 questionnaire in women presenting with menorrhagia. *Qual Health Care.* 1996; 5(1):9-12.
23. Von Mackensen S. Quality of life in women with bleeding disorders. *Haemophilia.* 2011; 17 Suppl 1:33-7.
24. Clark TJ, Khan KS, Foon R, Pattison H, Bryan S, Gupta JK. Quality of life instruments in studies of menorrhagia: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002; 104(2):96-104.
25. Youdim MB, Yehuda S. The neurochemical basis of cognitive deficits induced by brain iron deficiency: involvement of dopamine-opiate system. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2000; 46(3):491-500.
26. Coulter A, Peto V, Jenkinson C. Quality of life and patient satisfaction following treatment for menorrhagia. *Fam Pract.* 1994; 11(4):394-401.
27. Bruner AB, Joffe A, Duggan AK, Casella JF, Brandt J. Randomised study of cognitive effects of iron supplementation in non-anaemic iron-deficient adolescent girls. *Lancet.* 1996; 348(9033):992-6.
28. Hallberg L, Bengtsson C, Lapidus L, Lindstedt G, Lundberg PA, Hultén L. Screening for iron deficiency: an analysis based on bone-marrow examinations and serum ferritin determinations in a population sample of women. *Br J Haematol.* 1993; 85(4):787-98.
29. Warner PE, Critchley HO, Lumsden MA, Campbell-Brown M, Douglas A, Murray GD. Menorrhagia I: measured blood loss, clinical features, and outcome in women with heavy periods: a survey with follow-up data. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 190(5):1216-23.
30. Vessey MP, Villard-Mackintosh L, McPherson K, Coulter A, Yeates D. The epidemiology of hysterectomy: findings in a large cohort study. *Br J Obstet Gynaecol.* 1992; 99(5):402-7.
31. Oehler MK, Rees MC. Menorrhagia: an update. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003; 82(5):405-22.
32. Management of menorrhagia. *BMJ.* 1990; 301(6746):290-1.
33. Strain JJ, Thompson KA, Barker ME, Carville DG. Iron sufficiency in the population of Northern Ireland: estimates from blood measurements. *Br J Nutr.* 1990; 64(1):219-24.
34. Switoniak T, Król A. [Iron deficiency and anemia in professional working women]. *Przeegl Epidemiol.* 1992; 46(4):379-87.
35. Calvo EB, Sosa EM. Iron status in non-pregnant women of child-bearing age living at Greater Buenos Aires. *Eur J Clin Nutr.* 1991; 45(4):215-20.
36. Reid PC, Coker A, Coltart R. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart: a validation study. *BJOG.* 2000; 107(3):320-2.
37. Bothwell TH, Charlton RW. Iron deficiency in women. Washington, D.C: International Nutritional Anemia Consultative Group; 1981 Apr. Document N.: 052386. Sponsored by the Nutrition Foundation.



CAMBIOS HEMODINÁMICOS POR DOPPLER EN FETOS CON RETARDO DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO DE 26-34 SEMANAS A 24 Y 48 HORAS DE LA ADMINISTRACIÓN MATERNA DE BETAMETASONA

José Luis Rojas MD*, Carol Gisela Rueda MD**, Alfredo Rincón MD***, Oscar Gregorio Coronado MD***

Resumen

Objetivo: identificar cambios en el índice de pulsatilidad (IP) de las arterias umbilical y cerebral media después de aplicar betametasona en pacientes con retardo del crecimiento intrauterino (RCIU) entre 26 y 34 semanas. **Métodos:** 22 pacientes hospitalizadas con embarazos únicos entre las 26 y 34 semanas asociadas con RCIU, con indicación de maduración pulmonar que no se encontraban en trabajo de parto, recibieron protocolo completo de maduración, toma de doppler fetoplacentario inicial y a las 24 y 48 horas. **Resultados:** 68,2% presentaron trastorno hipertensivo del embarazo, 81,8% (n:18) negaron enfermedad crónica asociada, no se documentaron anomalías fetales mayores ni se sospechó infección fetal. El promedio del IP de la arteria umbilical al ingreso fue 1,62 (DE 0,41) y de la cerebral media 1,97 (DE 0,61). En el doppler de 48 horas se observaron cambios del IP en la umbilical ($p=0.0079$) y la cerebral media ($p=0.0149$), respecto al basal. **Conclusiones:** en RCIU entre las semanas 26 y 34 hay variaciones con significación estadística del IP en el doppler de las arterias umbilical y cerebral media que no siempre se asociaron con cambios en la estadiación del doppler actual y no tienen importancia clínica. La hipertensión gestacional asociada puede ser un factor de confusión.

Palabras clave: cambios hemodinámicos, doppler, retardo del crecimiento intrauterino, betametasona.

Abreviaturas: IP, índice de pulsatilidad; RCIU, retardo en el crecimiento intrauterino.

HEMODYNAMIC CHANGES DETECTED BY DOPPLER BETWEEN 26-34 WEEKS PREGNANCIES WITH IUGR 24 AND 48 HOURS AFTER BETAMETHASONE ADMINISTRATION

Abstract

Objective: to identify changes in the pulsatility index (PI) of the umbilical and middle cerebral arteries after betamethasone administration in pregnancies at 26-34 gestational weeks with intrauterine growth retardation (IUGR). **Methods:** the study comprised 22 hospitalized women with singleton pregnancies at 26- 34 weeks with IUGR, not in

Fecha recibido: enero 22 de 2015 - Fecha aceptado: febrero 26 de 2015

* Especialista en Medicina Materno Fetal y en Epidemiología Clínica. Jefe Departamento de Obstetricia, Hospital de San José. Profesor Asociado, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá Colombia.

** Residente II Medicina Maternofetal, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

*** Residente IV de Ginecología y Obstetricia, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

labor, with indication of fetal lung maturity enhancement who received a complete treatment protocol and an initial fetoplacental Doppler repeated after 24 and 48 hours. **Results:** pregnancy-induced hypertension was present in 68.2%, 81.8% (n: 18) denied having an associated chronic illness, no major fetal anomalies or suspicion of fetal infection were documented. The average PI of the umbilical artery at admission was 1.62 (SD 0.41) and of the middle cerebral artery 1.97 (SD 0.61). PI changes observed in the Doppler performed after 48 hours were ($p=0.0079$) in the umbilical artery and ($p=0.0149$) in the middle cerebral artery, compared with baseline PI. **Conclusions:** there are statistically significant variations of Doppler PI in the umbilical and middle cerebral arteries in IUGR between week 26 and 34 which were not always related with changes of current Doppler stages and have no clinical importance. The associated gestational hypertension may constitute a confounding factor.

Key words: hemodynamic changes, Doppler, intrauterine growth retardation, betamethasone.

Introducción

Los fetos con RCIU se definen por una de las siguientes características: peso estimado fetal menor al percentil 10 asociado con doppler fetoplacentario alterado, peso estimado fetal menor al percentil 3, o circunferencia abdominal con dos desviaciones estándar por debajo del esperado para la edad gestacional; la incidencia de RCIU es variable teniendo en cuenta las distintas poblaciones, se estima que entre 4 y 8% de todos los recién nacidos en los países desarrollados presentan RCIU y entre 6% y 30% en aquellos en desarrollo.¹⁻³

El uso de glucocorticoides en el contexto de la paciente con riesgo de parto pretérmino es de manejo frecuente y ha demostrado beneficios para el neonato en su periodo posnatal; sin embargo, en el contexto de la paciente con RCIU son muchos los interrogantes que quedan por resolver.⁴⁻⁶

Existen diferentes autores como Rotmensch, Schaap, Simchen, Miller y Robertson que han investigado la relación existente entre el uso de corticoides y los efectos hemodinámicos evaluados por doppler feto placentario y el comportamiento fetal evaluado por perfil biofísico fetal (PBF).⁶ Algunos han observado deterioro transitorio en el PBF a expensa de movimientos respiratorios y corporales asociados o no con cambios hemodinámicos los cuales incluyen vasodilatación transitoria de arteria umbilical y en otros casos incremento en la

resistencia vascular de la misma. Sin embargo otros autores no han visto ningún cambio y algunos observaron asociación entre los cambios hemodinámicos y los resultados perinatales como estancia en UCI, discapacidad y mortalidad.

Las diferencias observadas por los distintos autores podrían estar relacionadas con el momento de la administración del medicamento, cuando se hace la medición (doppler) y la asociación de estos posibles cambios con la etiología del RCIU.⁴⁻⁶

Las pacientes con RCIU están expuestas a riesgos adicionales al que tienen aquellas sin esta condición y es el parto pretérmino en muchos casos el momento de nacimiento para estos fetos.^{7,8} Para estratificar estas pacientes se utiliza el doppler fetoplacentario y podría ser un marcador de bienestar o deterioro fetal.⁸ Conociendo la acción vasodilatadora de la betametasona, son contradictorios los efectos finales sobre el doppler fetoplacentario y los resultados perinatales.⁸ Teniendo en cuenta el amplio uso de los corticoides en el contexto de la maduración pulmonar en nuestro medio, se describirán los cambios hemodinámicos después de la aplicación de betametasona reflejados en el doppler fetoplacentario de pacientes con RCIU.

Métodos

El grupo consistía en mujeres embarazadas entre 26 y 34 semanas con gestación única, diagnóstico de

RCIU e indicación para nacimiento inminente, que recibieron betametasona 12 mg intramuscular cada 24 horas, dos dosis, como parte del protocolo de maduración pulmonar. Ingresaron a los Hospitales de San José e Infantil Universitario de San José de Bogotá DC, Colombia, aquellas con doppler previo al inicio de la betametasona. Los estudios ecográficos fueron realizados en las unidades maternofetales del sitio de ingreso por el instructor de medicina materno fetal de turno y utilizando los equipos Medison *Accuvix v10* y *Toshiba Xario*.

La evaluación del doppler se hizo al inicio del estudio a las 24 y 48 horas posteriores a la aplicación de betametasona. Se estimó el IP de las arterias umbilical cerebral media. Se usó la clasificación de Vall Hebrón realizando doppler venoso en los casos indicados (alteración del IP de las arterias umbilical o cerebral media). Para la primera se localizó el sitio que cumpliera con ser un asa libre del cordón con angulación del doppler a 0 grados y para la cerebral media el tercio medio de la misma, a través de ecografía transabdominal concomitante con doppler color para una mejor identificación del sitio de medición.⁹

El IP de las arterias se calculó en forma automática por el equipo utilizado. El peso estimado fetal y su percentil fueron comparados con las tablas Hadlock, de esta forma se consideró RCIU cuando el percentil fue menor de 3 o entre 3 y 10 con alteración del doppler según la clasificación de Vall Hebrón o cuando la circunferencia abdominal estaba dos desviaciones estándar por debajo de lo esperado para la edad gestacional.^{10,11}

Las pacientes fueron seguidas hasta el alta hospitalaria. Las variables perinatales reportadas incluyeron APGAR al minuto, peso al nacer, ingreso a UCI neonatal y requerimiento de soporte ventilatorio e inotrópico del recién nacido. Se contó con el consentimiento informado de cada una de las pacientes como parte de la exigencia del comité de ética médica de la FUCS. En el análisis estadístico las variables cualitativas se resumen con frecuencias absolutas y relativas, las cuantitativas con medidas de tendencia central y dispersión. Se uti-

lizó la prueba de Friedman para evaluar los cambios en el IP. Se usó el software *Stata 13*.

Resultados

Se analizaron 22 casos, la edad promedio de las pacientes fue 27,4 años (rango 17-33), la edad gestacional promedio fue 29,6 semanas (rango 26,3 - 33). La edad gestacional promedio del parto fue 32,2 semanas (rangos 27-39). El 68,2% (n:15) presentaba trastorno hipertensivo asociado con el embarazo. Negaron enfermedad crónica el 81,8% (n: 18) y ninguna refirió exposición a tabaco. No se documentaron anomalías fetales mayores ni se sospechó infección fetal (**Tabla 1**).

El promedio del IP de la arteria umbilical al ingreso fue 1,62 (DE 0,41) y el de la arteria cerebral media 1,97 (DE 0,61). Dentro de los resultados la mayoría fueron doppler II (36.4%), una paciente con flujo ausente y otra con flujo reverso (**Tabla 2**).

En el seguimiento del doppler a las 24 y 48 horas, hubo cambios tanto en el IP umbilical ($p=0.0079$) como de la cerebral media ($p=0.0149$), respecto al basal, que se observaron a las 48 horas. Predominaron las categorías I y II del doppler a las 24 y 48 horas, no hubo doppler V que pudiera hablar de deterioro, tampoco se observó flujo reverso pero se identificaron dos casos a las 24 horas y cuatro casos a las 48 horas de flujo ausente (**Tabla 2**). Se obtuvieron resultados perinatales en 17 pacientes, con pérdida de datos en cinco casos que requirieron remisión para el nacimiento.

La vía del parto fue la alta en trece (76.5%). El peso promedio al nacimiento 1.417 gramos (DE 791gr), de estos el 64,7 % de sexo masculino (13). Se reportaron 5 (29,4%) muertes neonatales intrahospitalarias, de estas solo uno nació muerto, tratándose de una paciente con una gestación de 27 semanas en el momento del diagnóstico y 29 semanas al nacimiento, con doppler inicial categoría 3, control posterior 4, con peso al nacer de 450 gramos. Requirieron atención especial incluido soporte ventilatorio 8 (47%) e inotrópico 4 (23,5%) (**Tabla 3**).

Tabla 1. Características basales (n:22)

Edad materna (DE)	27,4 (6,4)
mínima-máxima	17-38
Estrato socioeconómico*, n (%)	
I	1 (4,6)
2	9 (40,9)
3	12 (54,6)
Procedencia	
Bogotá (%)	21 (95,5)
Girardot (%)	1 (4,6)
Cigarrillo, n (%)	0 (0)
Edad gestacional al diagnóstico, semanas-días, promedio (DE)	29,6 (2,2)
min	26,3
max	33
†Edad gestacional al momento del parto (DE) n: 20	32,2 (3,3)
min	27
max	39
Trastornos hipertensivos asociados con el embarazo (%)	
ninguna	7 (31,8)
hipertensión gestacional	2 (9,1)
preeclampsia no severa	3 (13,6)
preeclampsia severa	9 (40,9)
HTA crónica	1 (4,6)
Enfermedad materna preexistente (%)	
ninguna	18 (81,8)
diabetes mellitus	1 (4,6)
hiper o hipotiroidismo	1 (4,6)
trastornos inmunológicos	1 (4,6)
infección	1 (4,6)
Hallazgos fetales anormales (%)	
ninguno	21 (95,5)
Alteraciones gastrointestinales	1 (4,6)
Infección fetal (%)	
ninguna	22 (100)

* Clasificación del inmueble donde vive el paciente asociada con el pago de los servicios públicos. † Aclarada información de nacimiento para dos pacientes.

Tabla 2. Cambios hemodinámicos

	Ingreso, n:22	24 horas, n: 22	48 horas, n: 22
IP Arteria umbilical , promedio (DE)	1,62 (0,41)	1,63 (0,69)	1,44 (0,74)
IP Arteria cerebral media, promedio (DE)	1,97 (0,61)	2,00 (0,53)	1,86 (0,37)
Doppler inicial, (%)			
I	2, (9,1)	6, (27,3)	3, (13,6)
II	8, (36,4)	10, (45,5)	13, (59,1)
III	6, (27,3)	3, (13,6)	2, (9,1)
IV	6, (27,3)	2, (9,1)	2, (9,1)
V	-	1, (4,6)	2, (9,1)
Flujo ausente, (%)	1, (4,6)	2, (9,1)	4, (18,2)
Flujo reverso, (%)	1, (4,6)	-	-

Tabla 3. Resultados perinatales, n: 17

Vía del parto n:17	
vaginal, (%)	4 (23,5)
cesárea, (%)	13 (76,5)
Sexo masculino	11 (64,7)
Peso del recién nacido, gramos, promedio (DE)	1.417 (791)
Apgar al minuto, (%)	
0	1 (5,9)
1	1 (5,9)
2	1 (5,9)
3	0
4	1 (5,9)
5	0
6	1 (5,9)
7	3 (17,6)
8	5 (29,4)
9	0
10	0
Soporte ventilatorio, (%)	8 (47)
Soporte inotrópico, (%)	4 (23,5)
Muerte neonatal intrahospitalaria, (%)	5 (29,4)
pH del cordón, (%)	
<7,18	0
7,18 a 7,25	3 (17,6)
>7,25	1 (5,9)
No se determinó	13 (76,5)

Discusión

El presente estudio evaluó los cambios en el IP de las arterias umbilical y cerebral media a las 24 y 48 horas del inicio de la betametasona. Como otros autores describen protocolos de seguimiento con toma del doppler inicial en los primeros tres días y el segundo entre el 5 y 7, no es posible comparar nuestros hallazgos con lo reportado en la literatura.

No encontramos cambios significativos del IP de las arterias mencionadas en el doppler de las 24 horas; pero sí se documentaron en el doppler de las 48 horas. Estos cambios aunque tuvieron significancia estadística, los consideramos sin importancia en la clínica debido a que no modifican la conducta. Además no es posible asociarlos con el uso de la betametasona por las distintas variables que podrían interactuar en el cambio observado. Autores como Nozaki y col.¹² reportan en pacientes con flujo diastólico ausente cambios a las 24 horas de aplicar betametasona, pero no es posible compararnos debido a que incluimos los doppler de I a IV y solo una paciente no tenía flujo al inicio, que después se pudo documentar.

La revisión de la literatura publicada por Mulder y col. revela cambios en la arteria umbilical en 6 de 17 artículos, describiéndolo como una mejoría del doppler de la arteria umbilical después de la aplicación de betametasona sin poder atribuirlo a la misma. Otros autores como A. Thuring y col.¹³ encontraron cambios en el IP de la arteria umbilical y el ductus venoso, no así en la cerebral media, que no modificaron la circulación feto placentaria dentro de lo que concluyeron. Vale la pena señalar que los cambios en los IP fueron observados a las 48 horas y se desconoce su duración.

Con los resultados perinatales no es posible evaluar de manera directa o indirecta la asociación con el IP y sugiere diferenciar la respuesta a la betametasona en las distintas categorías de doppler. Los porcentajes de soporte ventilatorio (47%) o inotrópico (23.5%) en nuestro estudio son inferiores al de otros autores como Robertson y col. (65%). Es probable que sea por la inclusión de las distintas categorías de doppler.⁵

Dentro de las fortalezas del estudio están las tomas de doppler realizadas por personal entrenado, con experiencia y fueron correlacionadas por distintos observadores. Limitó el estudio la poca disponibilidad en la unidad neonatal que llevó a una pérdida importante de pacientes y la cantidad de variables que podrían afectar a los resultados del doppler.

Conclusión

Las paciente con RCIU entre las 26 y 34 semanas que recibieron betametasona como parte de protocolo de maduración, presentaron cambios significativos en el IP de las arterias umbilical y cerebral media a las 48 horas de observación sin que represente importancia clínica.

Referencias

1. Resnik R. Intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol.* 2002; 99(3):490-6.
2. Tan TY, Yeo GS. Intrauterine growth restriction. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2005; 17(2):135-42.
3. Mandruzzato G, Antsaklis A, Botet F, Chervenak FA, Figueras F, Grunebaum A, et al. Intrauterine restriction (IUGR). *J Perinat Med.* 2008; 36(4):277-81.
4. Mulder EJ, de Heus R, Visser GH. Antenatal corticosteroid therapy: short-term effects on fetal behaviour and haemodynamics. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2009; 14(3):151-6.
5. Robertson MC, Murila F, Tong S, Baker LS, Yu VY, Wallace EM. Predicting perinatal outcome through changes in umbilical artery Doppler studies after antenatal corticosteroids in the growth-restricted fetus. *Obstet Gynecol.* 2009 Mar; 113(3):636-40.
6. Miller SL, Chai M, Loose J, Castillo-Melendez M, Walker DW, Jenkin G, et al. The effects of maternal betamethasone administration on the intrauterine growth-restricted fetus. *Endocrinology.* 2007; 148(3):1288-95.
7. Chauhan SP, Gupta LM, Hendrix NW, Berghella V. Intrauterine growth restriction: comparison of American College of Obstetricians and Gynecologists practice bulletin with other national guidelines. *Am J Obstet Gynecol.* 2009 Apr;200(4):409.e1-6.
8. Ferrazzi E, Bozzo M, Rigano S, Bellotti M, Morabito A, Pardi G, et al. Temporal sequence of abnormal Doppler changes in the peripheral and central circulatory systems of the severely growth-restricted fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002; 19(2):140-6.
9. Maulik D. Fetal growth compromise: definitions, standards, and classification. *Clin Obstet Gynecol.* 2006; 49(2):214-8.
10. Maulik D. Fetal growth restriction: the etiology. *Clin Obstet Gynecol.* 2006; 49(2):228-35.
11. Maulik D, Frances Evans J, Ragolia L. Fetal growth restriction: pathogenic mechanisms. *Clin Obstet Gynecol.* 2006; 49(2):219-27.
12. Nozaki AM, Francisco RP, Fonseca ES, Miyadahira S, Zugaib M. Fetal hemodynamic changes following maternal betamethasone administration in pregnancies with fetal growth restriction and absent end-diastolic flow in the umbilical artery. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009; 88(3):350-4.
13. Thuring A, Malcus P, Marsal K. Effect of maternal betamethasone on fetal and uteroplacental blood flow velocity waveforms. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011; 37(6):668-72.

RUPTURA ESPONTÁNEA DEL TENDÓN DE AQUILES EN PACIENTE JOVEN SIN ANTECEDENTES PATOLÓGICOS

Francisco Javier García MD*, Rafael A. Brunicardi MD**, Francis K. Graziano MD***, David Marulanda MD**, José Fernando Polo MD****

Resumen

La ruptura del tendón de Aquiles representa el 20% de todas las lesiones de tendones largos del cuerpo humano. La lesión espontánea es rara y se relaciona con el uso crónico de corticoides y fluorquinolonas, insuficiencia renal crónica y enfermedades del colágeno. La dorsiflexión forzada con el pie en plantiflexión es el mecanismo más frecuente, siendo el resultado de una fuerza de contracción excéntrica de los gastro-sóleos combinada con las fuerzas de reacción al piso. Consideramos de importancia el reporte de este caso por ser un paciente de 22 años de edad con ruptura espontánea y estudios histopatológicos, que contrasta con lo reportado en la literatura.

Palabras clave: tendón de Aquiles, ruptura espontánea, lesión tendinosa.

Abreviaturas: TA, tendón de Aquiles.

SPONTANEOUS ACHILLES TENDON RUPTURE IN A YOUNG HEALTHY INDIVIDUAL

Abstract

Achilles tendon ruptures account for 20% of all large tendon ruptures. A spontaneous lesion is unusual and is secondary to long term corticosteroid therapy and usage of fluoroquinolones, chronic renal failure and collagen deficiencies. The most common mechanism of injury includes excessive dorsiflexion of a plantar-flexed foot resulting from an eccentric load of the gastrosoleus muscles combined with ground-reaction forces. Our case report is of interest because it is a 22-year-old male patient who presented a spontaneous rupture and histopathology studies which contrast with those described in the literature.

Key words: Achilles tendon; spontaneous rupture; tendon injuries.

Fecha recibido: junio 18 de 2014 - Fecha aceptado: octubre 17 de 2014

* Ortopedista y traumatólogo. Especialista en pie y tobillo, Hospital Infantil Universitario de San José. Bogotá DC, Colombia.

** Residente IV de Ortopedia y Traumatología. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

*** Residente III de Patología. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

**** Patólogo. Jefe del Servicio de Patología del Hospital Infantil Universitario de San José. Instructor Asociado, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

Introducción

A pesar de que el tendón de Aquiles es el más fuerte del cuerpo humano¹, es el que con más frecuencia se ve afectado en los miembros inferiores, representando el 20% de todas las lesiones de tendones largos.² La lesión espontánea es rara y a menudo se relaciona con el uso crónico de corticoides y fluorquinolonas, aumentando dicho riesgo cuando se prescriben en forma simultánea.³ Además, está relacionada con enfermedades del colágeno e insuficiencia renal crónica.

En pacientes sin antecedente de consumo de esteroides ni enfermedad sistémica, la etiología es incierta. Cetti y colaboradores⁴ evaluaron clínica e histopatológicamente sesenta casos consecutivos de rupturas espontáneas en pacientes con edades comprendidas entre 18 y 60 años, obteniendo como conclusiones que la degeneración y necrosis del TA roto no solo ocurre en el sitio de la ruptura, sino que lo afecta en su totalidad; el tendón contralateral asintomático, sufre en menor grado los mismos cambios degenerativos evidenciados en el roto, como es la inflamación aguda en el lado de la ruptura, a diferencia del contralateral. Sugieren que el daño difuso del TA ocurre debido a microtraumas a repetición y sobreuso, favoreciendo la degeneración del colágeno y la necrosis del tenocito. Si éste fenómeno continúa en el tiempo, desencadena una respuesta inflamatoria aguda que puede debilitar al tendón hasta el punto en que no resiste fuerzas mecánicas durante el ejercicio y falla.⁴ La ruptura espontánea del TA también se reporta en individuos sanos, activos, entre 30 y 50 años de edad, siendo más frecuente en hombres.⁵ Sin embargo, en la literatura, no existen reportes ni series de casos en pacientes menores de 30 años.

Algunos autores recomiendan el tratamiento quirúrgico para la rehabilitación rápida y lograr restaurar la máxima función del tendón y de la extremidad.⁶ Nilsson-Helander, y col.⁶ no encontraron diferencia estadística significativa entre el tratamiento quirúrgico y el ortopédico en las lesiones agudas del TA, pero coinciden con Myerson en que la movilización precoz es beneficiosa para la rehabilitación.⁷

Reporte de caso

Hombre de 22 años estudiante de medicina, de contextura y estatura promedio para la población colombiana, que durante actividad deportiva en la fase de despeje de la marcha, refirió dolor súbito sobre la parte posterior del tobillo izquierdo, teniendo sensación de haber sido “golpeado con una piedra”, con persistencia del dolor e imposibilidad para la bipedestación. Consultó a urgencias por dolor, edema y limitación funcional del tobillo izquierdo. Presentaba signo de Thompson positivo para lesión y defecto palpable en la sustancia del tendón (**Figura 1**) siendo diagnosticada la ruptura del TA. Se manejó con inmovilización en equino de 10 con férula de yeso, se formularon medidas antiedema y se programó para manejo quirúrgico. El paciente y su madre niegan antecedentes patológicos, consumo de corticoides ni de quinolonas, sólo refieren que el paciente fue manejado con trimetoprim/sulfametoxazol durante cerca de seis meses cuando tenía dos años de edad por infección respiratoria.

A los diez días se practicó cirugía reconstructiva mediante técnica percutánea (**Figura 2**) y sutura *Ethibond™ 0*, con la que se reportan resultados similares a los logrados con cirugía abierta, obteniendo mejor apariencia cosmética, menor incidencia de complicaciones en la herida y sin aumentar el riesgo de rerruptura.⁸ Como hallazgos intraoperatorios se observó el TA desflecado y friable, lográndose afrontar en forma satisfactoria ambos extremos del tendón y consiguiendo una adecuada



Figura 1. Se evidencia defecto sobre la sustancia del tendón de Aquiles izquierdo.

reconstrucción y tensión con respecto a la extremidad contralateral previamente preparada. Con autorización del paciente se toma biopsia del sitio de la lesión del TA así como del tendón contralateral, para ser evaluados en conjunto por el servicio de patología del Hospital Infantil Universitario de San José de Bogotá DC, Colombia. Se inmoviliza con férula en equino fisiológico del tobillo durante dos semanas, luego de las cuales se valoró, encontrando heridas cicatrizadas, se retiraron puntos y se cambió la inmovilización por ortesis articulada de tobillo tipo Walker bloqueado en 5° de equino, con plantiflexión activa por dos semanas sin permitir apoyo. Dos semanas después se graduó el Walker para permitir dorsiflexión hasta 0° y plantiflexión activa, se inició apoyo progresivo y se inició fisioterapia con restricciones. A la sexta semana de tratamiento se permitió rango fisiológico de la dorsiflexión protegiendo el apoyo con el Walker hasta completar doce semanas, luego de lo cual se suspendió la inmovilización continuando con la rehabilitación en fisioterapia. Luego de seis meses de posoperatorio el paciente inició actividades deportivas recreacionales en forma progresiva, logrando llegar al mismo nivel que tenía antes de la lesión. Después de catorce meses de haberse realizado el procedimiento, el paciente se encuentra realizando sus actividades cotidianas y deportivas recreativas sin restricciones, con adecuada potencia para la plantiflexión (**Figura 3**).

Discusión

La ruptura espontánea del TA ha sido reportada como complicación del tratamiento crónico con corti-



Figura 2. Reconstrucción del tendón de Aquiles izquierdo con técnica percutánea. Como referencia, se observa separador de Farabeuf.

coesteroides, también existen reportes que sugieren predisposición en pacientes con hipercolesterolemia. La ruptura espontánea del TA en pacientes jóvenes suele ocurrir a una edad media de 38 años, pero no existen reportes en la literatura en menores de 30 años. Es probable que el mecanismo en este caso fue producto de una dorsiflexión forzada con un pie en plantiflexión, resultado de una fuerza de contracción excéntrica de los gastrocnemios combinada con las fuerzas de reacción al piso, lo que inicia el punto de falla para la ruptura del TA. Habusta⁹ reporta rupturas espontáneas en tendones degenerados y con debilidad de la estructura de colágeno, que puede ser ocasionado por tratamiento crónico con corticoesteroides, por hipercolesterolemia o hipotiroidismo, lo que disminuye la vascularidad del tendón y en forma secundaria reduce su fuerza. Los resultados de histopatología (**Figura 4**) de este caso evidencian un proceso inflamatorio sin cambios



Figura 3. A los catorce meses de posoperatorio realiza sus actividades en forma cotidiana. En el círculo, se evidencia la cicatriz quirúrgica.

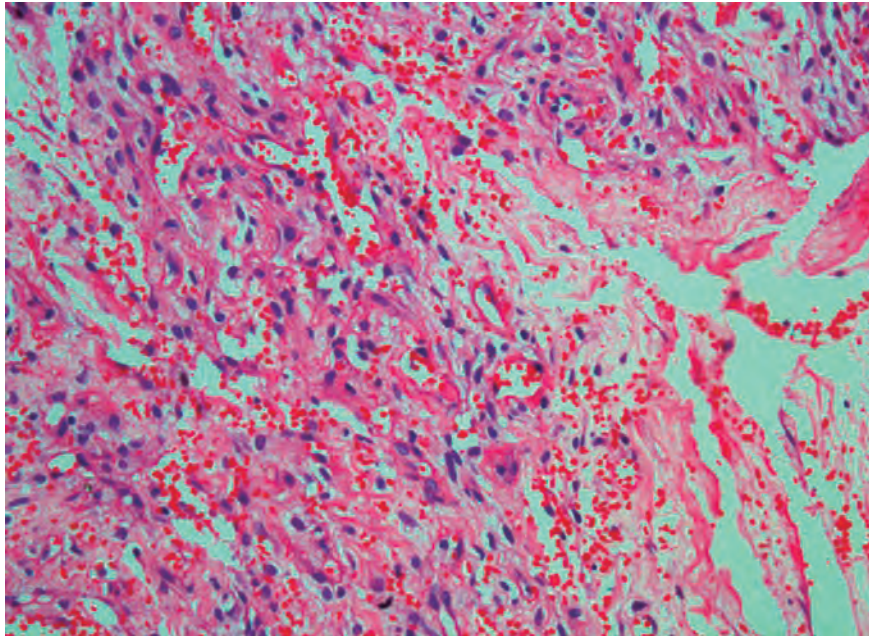


Figura 4. Proliferación de estructuras vasculares de aspecto reparativo con presencia de ocasionales neutrófilos. (HE 20x).

del tendón contralateral. No hay patología previa del tendón ni predisposición, en contraste con lo reportado en la literatura.⁴

Referencias

1. Young JS, Movin T, Maffulli N. Achilles Tendon Rupture Generalities. In: Maffulli N, Almekinders LC, editors. *The Achilles Tendon*. London: Springer-Verlag; 2007. p. 141-50.
2. SK Rao, BC Navadgi, A Vasdev: Bilateral spontaneous rupture of Achilles tendons: A case report. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2005; 13(2):178-80.
3. Khanzada Z, Rethnam U, Widdowson D, Mirza A. Bilateral spontaneous non-traumatic rupture of the Achilles tendon: a case report. *J Med Case Reports*. 2011; 5:263.
4. Cetti R, Junge J, Vyberg M. Spontaneous rupture of the Achilles tendon is preceded by widespread and bilateral tendon damage and ipsilateral inflammation: a clinical and histopathologic study of 60 patients. *Acta Orthop Scand*. 2003; 74(1):78-84.
5. Hashin Z, Dahabreh Z, Bin Jemain MT, Williams HR. Bilateral simultaneous achilles tendon rupture in the absence of risk factors. *Foot Ankle Spec*. 2011; 4(3):175-8.
6. Nilsson-Helander K, Silbernagel KG, Thomeé R, Faxén E, Olsson N, Eriksson BI, et al. Acute achilles tendon rupture: a randomized, controlled study comparing surgical and nonsurgical treatments using validated outcome measures. *Am J Sports Med*. 2010; 38(11):2186-93.
7. Myerson MS. Disorders of the Achilles Tendon. In: Myerson MS, editors. *Reconstructive foot and ankle surgery : management of complications*. 2nd ed. Philadelphia, PA : Elsevier/Saunders; 2010 .p. 331-48.
8. Henríquez H, Muñoz R, Carcuro G, Bastías C. Is percutaneous repair better than open repair in acute Achilles tendon rupture?. *Clin Orthop Relat Res*. 2012; 470(4):998-1003.
9. Habusta SF. Bilateral simultaneous rupture of the Achilles tendon. A rare traumatic injury. *Clin Orthop Relat Res*. 1995; (320):231-4.

FEOCROMOCITOMA GIGANTE

Angélica María Fonseca*, William Rojas MD**

Resumen

El feocromocitoma es una neoplasia neuroendocrina de células cromafines que biosintetiza, almacena, metaboliza y secreta concentraciones elevadas de catecolaminas y sus metabolitos. La incidencia es de dos a ocho casos por millón y es frecuente en la cuarta y quinta décadas de la vida. *Presentación del caso:* mujer de 19 años con cifras tensionales elevadas en controles médicos por antecedente de asma desde la niñez, que se estudia con análisis bioquímicos y TAC abdominal. Se llevó a cirugía ante la sospecha de un tumor adrenal y la neoplasia se caracteriza en el servicio de patología. *Conclusiones:* el diagnóstico de feocromocitoma y paragangliomas simpáticos que sintetizan y secretan catecolaminas (adrenalina, noradrenalina y dopamina) se basa en el examen físico y el estudio analítico; el principal síntoma es hipertensión arterial. El tratamiento es quirúrgico con curación completa en más del 90%.

Palabras clave: glándula suprarrenal, hipertensión arterial, paraganglioma, feocromocitoma.

Abreviaturas: FC, feocromocitoma(s); PG, paraganglioma(s).

GIANT PHEOCHROMOCYTOMA

Abstract

Pheochromocytomas are neuroendocrine chromaffin cell tumors which synthesize store, and secrete high concentrations of catecholamines and their metabolites. Incidence is two to eight cases per million and they are most common in the fourth and fifth decades of life. *Case report:* a 19-year-old woman with high blood pressure levels in medical follow-ups for presenting asthma since her childhood. She is studied by biochemical analyses and abdominal CT scan. She undergoes surgery due to suspicion of an adrenal tumor and the surgical specimen is characterized in the pathology service. *Conclusions:* the diagnosis of pheochromocytoma and sympathetic paragangliomas which synthesize and secrete catecholamines (adrenaline, noradrenaline and dopamine) is based on physical exam and complete analyses; the main symptom is arterial hypertension. Surgery is the basis of therapy with complete healing in more than 90% of cases.

Key words: suprarenal gland, arterial hypertension, paraganglioma, pheochromocytoma.

Fecha recibido: julio 8 de 2014 - Fecha aceptado: octubre 16 de 2014

* Estudiante de medicina VI semestre. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

** Jefe del Servicio de Endocrinología, Hospital de San José. Profesor Asociado, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

Introducción

Se define feocromocitoma como tumor benigno de células cromafines que biosintetizan, almacenan, metabolizan y secretan concentraciones elevadas de catecolaminas y sus metabolitos. La incidencia es de dos a ocho casos por cada millón de sujetos, es frecuente en la cuarta y quinta décadas de la vida. Su prevalencia en la población hipertensa es de 0.2 a 0.4%¹, el 80 a 85% se localiza en la médula adrenal y el resto en el tejido cromafin extraadrenal (paraganglioma).² Representa el 6,5% de los tumores incidentales de la suprarrenal.² Afecta a ambos sexos de manera similar. Es raro en niños y cuando ocurre puede ser múltiple y asociado con síndromes hereditarios como neoplasia endocrina múltiple 2, enfermedad de Von Hippel-Lindau, neurofibromatosis tipo 1 y paraganglioma familiar con mutaciones de la succinato deshidrogenasa.¹

La triada clínica clásica consiste en cefalea (80%), palpitaciones (64%) y diaforesis (57%), debido al aumento en la concentración de catecolaminas circulantes. La hipertensión resultante puede ser mantenida en cerca de la mitad de los pacientes y paroxística en un tercio, mientras el resto cursa con normotensión. La regla del 10 (10% extraadrenales, 10% en niños, 10% múltiples o bilaterales, 10% recidivan tras la cirugía, 10% son malignos, 10% familiares y 10% descubiertos como incidentales adrenales) no es del todo cierta. Se debe sospechar en las siguientes situaciones: hipertensión resistente al tratamiento, crisis adrenérgicas, historia familiar de FC, síndrome genético que predisponga, imagen sugestiva de masa adrenal en la radiología, hipertensión en paciente joven y respuesta presora durante la inducción de anestesia.²

En cuanto al tratamiento, la cirugía no siempre conduce a la curación de los pacientes, incluso en tumores benignos. Se han descrito recidivas en 16% de los pacientes, siendo más frecuente en jóvenes, enfermedad familiar, afección bilateral o extraadrenal y tumores localizados en la glándula suprarrenal derecha (62% frente al 7%).²

Presentación del caso

Mujer de 19 años con cifras tensionales elevadas como hallazgo incidental en controles médicos por antecedente de asma desde la niñez y consumo de montelukast una tableta/día, beclometasona 2 *puff* cada 12 horas, salbutamol a necesidad como medicamento de rescate y amlodipino 5 mg/día. Como antecedentes familiares relevantes una abuela y padre con hipertensión arterial y una hermana con asma. Al examen no se registraron cifras tensionales altas. Se decide iniciar estudios endocrinológicos para investigar hipertensión de origen endocrino con base en anamnesis y antecedentes (**Tabla 1**).

El TAC abdominal reportó lesión de aspecto redondeado de contornos definidos en relación con el polo superior del riñón izquierdo, realce 96 y 92 unidades

Tabla 1. Resultados de exámenes paraclínicos realizados a la paciente

Paraclínicos	Resultados
T4 libre	1.4 ng/dL
glicemia en ayunas	63 mg/ dL
colesterol total	252 mg/dL
colesterol HDL	60.2 mg/dL
LDL	174.4 mg/dL
triglicéridos	87 mg/ dL
creatinina	0.7 mg/dL
potasio	4.3 mmol/L
metanefrina libre en plasma	menor de 25 pg/mL
normetanefrina	64 pg/dL
metanefrinas totales	64 pg/mL
catecolaminas fraccionadas en orina/24h: adrenalina	4.2 ug/24 h
noradrenalina	24.22 ug/ 24h
metanefrinas	0.26 mg/ 24 h
dopamina	242.20 ug/ 24h
cortisol	229.2 nmol/ L
ácido vanilmandélico	5.2 mg/24h
aldosterona	307 pg/mL
androstenediona	5.53 ng/mL
dehidroandrostenediona	379.5 mcg/dL
cortisol libre	69.30 ng/dL

Hounsfield (UH) con áreas de necrosis de cerca de 68 x 76 mm, sin identificar la glándula suprarrenal izquierda, mientras la derecha no mostró alteraciones (**Figura 1**). Se llevó a cirugía y el procedimiento se adelantó sin complicaciones. En patología se recibe un nódulo encapsulado, pardo oscuro de 8x7x 5 cm, 178 gr de peso y superficie de corte hemorrágica. Al estudio microscópico se observan células en nidos con núcleos ovalados y citoplasma eosinófilo granular fino y estructuras vasculares prominentes. Los controles revelan cifras tensionales normales (120/80 mm Hg).

Discusión

Para el diagnóstico del FC y los PG simpáticos es vital un buen examen físico y el estudio paraclínico

adecuado. La prueba de oro es la medición de metanefrinas fraccionadas (metanefrina y normetanefrina) en plasma o, si es imposible, en orina de 24 horas; la elevación los de metanefrinas cuatro veces por encima del rango de referencia de acuerdo con la edad del paciente se asocia con una probabilidad casi de 100% de que se trate de un tumor secretor de catecolaminas.³

En raras ocasiones secreta de preferencia dopamina, en estos casos deben determinarse además sus metabolitos: ácido homovanílico y metoxitiramina. También los niveles séricos de cromogranina A, una proteína presente en la matriz soluble de los gránulos cromafines que sirve de excelente marcador tumoral y ha demostrado su utilidad en el diagnóstico y seguimiento de estos y otros tumores de estirpe neuroendocrina.³

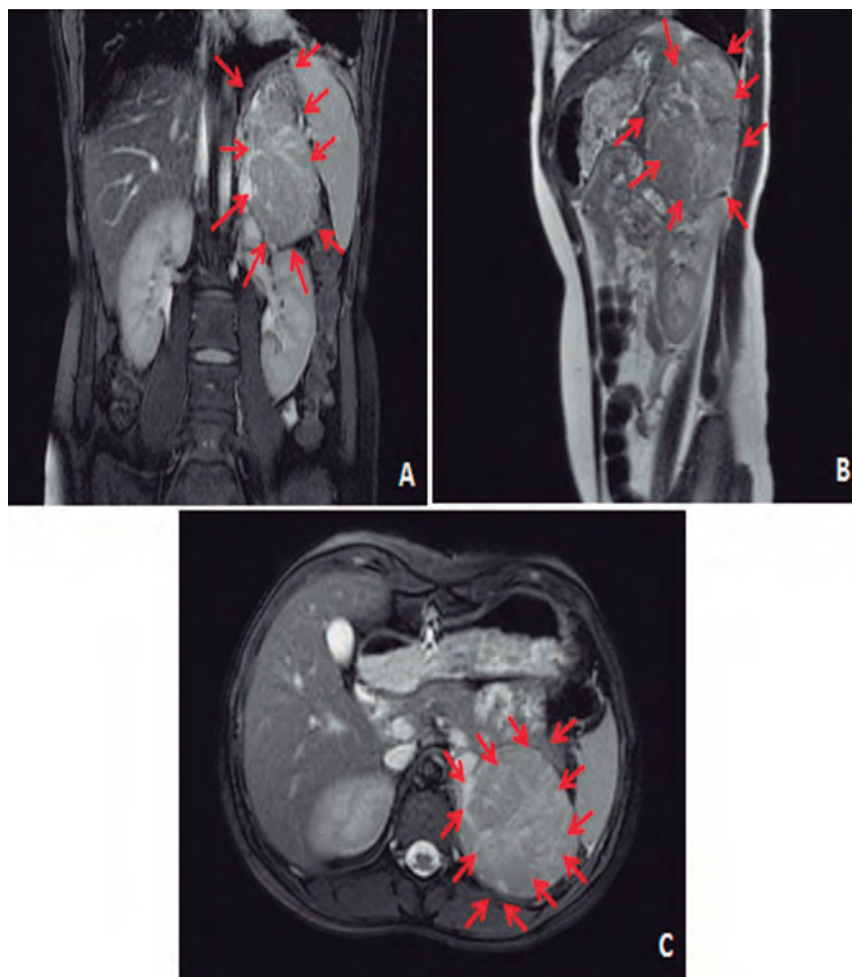


Figura 1. Tomografía axial computerizada en tres cortes que muestra la masa; A corte coronal, B corte sagital y C corte transversal (las flechas indican la lesión).

Establecida la evidencia bioquímica de un FC/PG, el tumor debe localizarse. Las pruebas de primera elección son TAC y resonancia magnética de abdomen y pelvis. Cuando el estudio es negativo se hará de tórax y cuello. Tienen una excelente sensibilidad diagnóstica, pero su especificidad es baja. Para mejorarla se utilizan imágenes funcionales como la escintigrafía corporal total con metaiodobencilguanidina (MIBG) marcada con yodo.³ Se sabe que la prevalencia de adenomas adrenales aumenta con la edad, así la probabilidad de encontrar uno insospechado en un TAC abdominal en pacientes de 20 a 29 años es del 0,2%, comparado con cerca de 7% en mayores de 70 años.⁴

El tratamiento es en esencia quirúrgico con curación completa en más del 90% de los casos. No obstante, conlleva alto riesgo cardiovascular debido a complicaciones prequirúrgicas como la liberación masiva de catecolaminas por inducción anestésica e intubación, las quirúrgicas por la manipulación del tumor causando crisis hipertensiva y hemorragia cerebral, caída brusca de catecolaminas tras el aislamiento (pinzamiento vascular) y extirpación del tumor, arritmias e infarto agudo de miocardio, y las posquirúrgicas como la hipotensión y choque secundarios a la hipovolemia previa.³

Con respecto a la presentación clínica es progresiva y larvada con incremento de las cifras tensionales y cefalea, para luego encontrar un tumor de 8x7x5 cm de 178 g de manera incidental, hace que este hallazgo pertenezca a un gran grupo de tumores que tienen similar comportamiento clínico conocido como *incidentalomas*. Estos no son hipersecretores, y corresponden a adenomas adrenocorticales benignos. Otros diagnósticos reportados con frecuencia incluyen adenoma adrenocortical secretor de cortisol, FC, carcinoma adrenocortical y carcinoma metastásico; el FC solo equivale un 5% de este grupo de incidentalomas adrenales.⁴

Como parte del estudio diagnóstico se deben realizar estudios genéticos, porque según lo comentado pueden ser esporádicos o forman parte de un síndrome hereditario. De acuerdo con los últimos estudios sobre FC no sindrómico, aumenta alrededor de 24% la probabilidad de que puedan ser hereditarios.⁵ Los FC y PG

productores de catecolaminas pueden ser causados por mutaciones de línea germinal en alguno de los cinco genes identificados a la fecha: el reorganizado durante la transfección (RET) del proto-oncogen, cuando las mutaciones llevan a la neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MET 2); el gen de von Hippel Lindau (VHL) en el que las mutaciones conducen al síndrome con este nombre; el gen de la neurofibromatosis tipo 1 (NF1) asociado con el síndrome de von Recklinghausen y los genes codificadores de las subunidades B y D (SDHB y SDHD) de la succinato deshidrogenasa, las cuales se asocian con FC y PG no sindrómicos.⁵ Las pruebas disponibles para los cuatro genes anteriores (RET, VHL, SDHD y SDHB) demuestran que las mutaciones en línea germinal son responsables del 10% de los tumores descritos como hereditarios⁵, con patrón autosómico dominante.⁶

Es importante recordar que entre 7,5 y 27,0% de los tumores sin un síndrome usual o historia familiar, resulta de manera insospechada en mutaciones de línea germinal de uno de estos cuatro genes. La predisposición hereditaria para FC es de 20 a 30%. La alta prevalencia de mutaciones insospechadas indican la necesidad de realizar pruebas genéticas más amplias⁵, porque la base genética de la mayoría de los FC esporádicos no se ha caracterizado.⁷ Las mutaciones somáticas en los genes involucrados en el FC hereditario ocurren muy poco en tumores esporádicos. Por el análisis de todo el genoma ahora aparece un nuevo locus en el cromosoma 2 que podría considerarse en algunos casos restantes de FC familiar.⁷

Según en el Primer Simposio Internacional en Feocromocitoma se recomendó que no es apropiado ni costo efectivo realizar la prueba de cada gen causante de la enfermedad en todos los pacientes con esta patología. Para escoger la prueba genética adecuada deben evaluarse el perfil bioquímico de secreción de catecolaminas, edad del paciente, localización del tumor primario y antecedente familiar. Genes como MEN2 y NF1 cursan con FC secretores de epinefrina, el gen VHL está relacionado siempre con FC secretores de norepinefrina y la elevación de dopamina junto con norepinefrina se ve en algunos PG relacionados con la mutación en el gen SDHB. Los tumores por mutación

en genes MEN2, VHL y NF1 están en su mayoría en la glándula adrenal, mientras los relacionados con el gen SDHB son de localización extraadrenal. Algunos estudios sugieren que cerca de dos tercios de los casos de FC o PG relacionados con el gen SDHB pueden desarrollar enfermedad metastásica.⁵

La revisión realizada por Glodny en 2001 recomienda la detección temprana pues 90% de los FC son curables por medio de resección quirúrgica. Además se ha reportado un aumento de la incidencia encontrando que 75% de todos los FC permanecen indetectables y 55% fueron la causa de muerte.⁸

La tasa de mortalidad ha disminuido de 20% en 1951 a menos del 5% en la actualidad. La preparación farmacológica preoperatoria es un factor clave en la reducción de la mortalidad. El objetivo del tratamiento preoperatorio consiste en controlar la hipertensión y aumentar el volumen circulante.¹

Conclusión

Para el diagnóstico del FC y PG simpáticos que sintetizan y secretan catecolaminas (adrenalina, noradrenalina, y dopamina) es importante el examen físico y el estudio analítico; entre los principales síntomas se encuentra la hipertensión arterial asociada con la triada clásica. Hay que recordar que la recurrencia o la presencia de otros tumores pueden estar asociadas

con síndromes de carácter genético, remitiendo estos pacientes a la consejería respectiva como parte del manejo integral. En cuanto a los tumores esporádicos no hereditarios el tratamiento es en esencia quirúrgico, lo que permite la curación completa en más del 90% de los casos; sin embargo, la benignidad o malignidad del tumor depende del estudio histopatológico y a partir de éste se llevará a cabo el seguimiento y la implementación de otra clase de tratamientos como la quimioterapia.

Referencias

1. Posadas Calleja JG, Ugarte Torres A, Dominguez Cherit G. Feocromocitoma. Experiencia de 15 años en una institución mexicana. *Med Int Mex.* 2006; 22(3): 210-15.
2. Oleaga A, Goñi F. Feocromocitoma: actualización diagnóstica y terapéutica. *Endocrinol Nutr.* 2008; 55(5):202-16.
3. Martos-Moreno G, Pozo-Román J, Argente J. Tumores suprarrenales en la infancia. *An Pediatr.* 2013; 79(3): 187.e1-187.e16.
4. Young WF Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med.* 2007; 356(6):601-10.
5. Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H, Bornstein SR, Gimenez-Roqueplo AP, Grossman AB, et al. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. October 2005. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007; 3(2):92-102.
6. Chen H, Sippel R, O'Dorisio M, Vinik A, Lloyd R, Pacak K, et al. The North American Neuroendocrine Tumor Society consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: pheochromocytoma, paraganglioma, and medullary thyroid cancer. *Pancreas.* 2010; 39(6):775-83.
7. Eisenhofer G, Bornstein SR, Brouwers FM, Cheung NK, Dahia PL, de Krijger RR, et al. Malignant pheochromocytoma: current status and initiatives for future progress. *Endocr Relat Cancer.* 2004; 11(3):423-36.
8. Glodny B, Winde G, Herwig R, Meier A, K"uhle C, Cromme S et al. Clinical differences between benign and malignant pheochromocytomas. *Endocr J.* 2001; 48(2):151-9.

