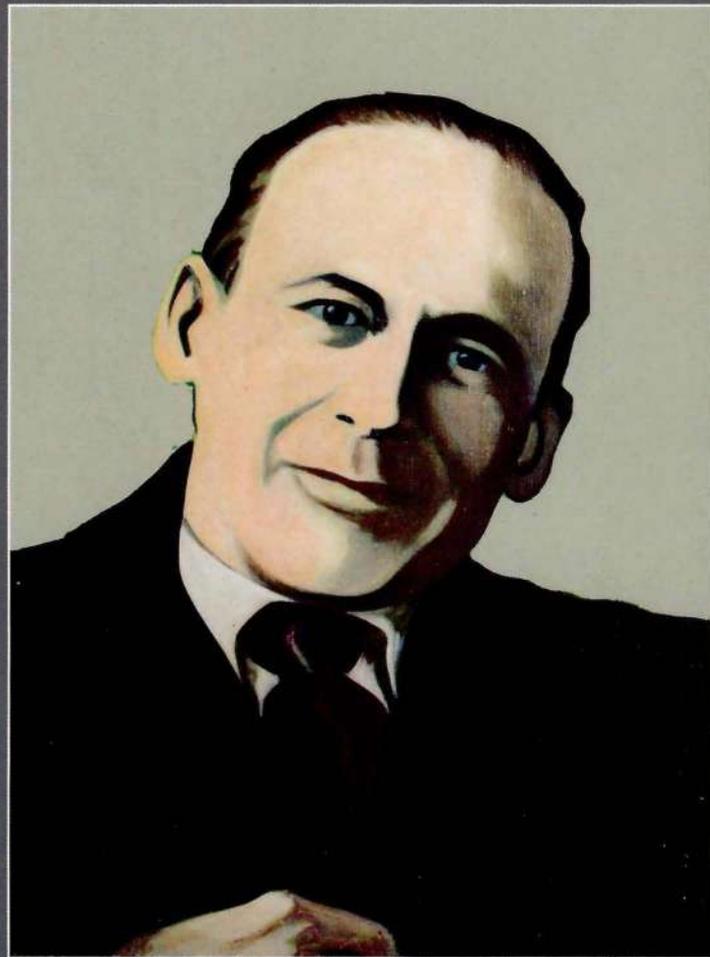


Repertorio



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*



- **Guía de práctica clínica: hematuria en pediatría**
- **Síndrome de apnea hipoapnea obstructiva del sueño**

CONDECORACIÓN CÉSAR URIBE PIEDRAHITA AL DR. JOSÉ IGNACIO HERNÁNDEZ CRUZ

Sesión solemne, octubre 3 de 2014

Palabras del Dr. Germán Fernández Cabrera*

El Colegio Médico de Cundinamarca es la institución gremial médica más antigua de Colombia con 98 años de existencia. De su seno surgió la Federación Médica Colombiana, que como entidad de orden superior, agrupa a los Colegios Médicos Departamentales, entidad que registró hace unos meses la celebración de su cumpleaños número 78.

Estamos aquí reunidos, en el Auditorio Guillermo Fergusson Manrique del Hospital de San José en sesión solemne, para imponer la máxima condecoración que otorga nuestro Colegio a un distinguido colega, cuyo ejercicio profesional ha sido digno, honesto, ético y al servicio de los intereses de la salud de los colombianos.

En estos tiempos turbulentos, en donde el capital financiero arremete contra todas las instituciones de la salud y la seguridad social que en su desarrollo histórico había logrado Colombia, la actitud honorable y enhiesta de los condecorados por el Colegio Médico de Cundinamarca y Bogotá sirve de ejemplo para todas las generaciones de colegas y de profesionales del sector de la salud. Y ese es uno de los motivos por los cuales honramos al Profesor Hernández hoy día.

También resaltamos en él la dedicación a su propia causa, que ha sido inspiradora para quienes hemos compartido en su grata compañía trayectos de la vida estudiantil, laboral, gremial o las luchas por un sistema de salud más justo para los colombianos.

Honrando el nombre de la condecoración y para quienes no lo conocen, evoco la memoria del memorable científico César Uribe Piedrahita, nacido en Medellín en 1896. Estudió medicina en la Universidad de Antioquia y se especializó en la Universidad de Harvard, en 1921. Estando en los Estados Unidos de Norteamérica publicó algunos trabajos sobre protozoarios y parasitología en revistas especializadas.



Ceremonia de la condecoración César Uribe Piedrahita. Aparecen de izquierda a derecha los doctores Luis A. Blanco, Germán Fernández, Jorge Gómez, José Ignacio Hernández, Dario Cadena y Francisco Pardo.

Al regresar a Colombia fue nombrado director del Instituto Nacional de Higiene, institución predecesora del Ministerio de Higiene, cuya creación fue promovida posteriormente, en 1940, por la Federación Médica Colombiana. En el ejercicio de su cargo, realizó diversos viajes por el país, impulsando el desarrollo de una de las mayores colecciones de flora y fauna. Durante estos viajes, además, aprendió varias lenguas aborígenes, por sus naturales capacidades lingüísticas.

Desarrolló el primer antídoto contra el veneno de serpiente en Colombia. También ejerció como profesor en la Universidad de Antioquia, donde estudió las estructuras nucleares y patologías de enfermedades dermatológicas. En la Universidad Nacional de Colombia fundó el departamento de parasitología. Entre 1931 y 1932 fue rector de la Universidad del Cauca en Popayán, donde emprendió varias iniciativas como cambios modernizadores en la estructura universitaria, la actualización de los laboratorios y las bibliotecas, la educación sexual de los jóvenes y la defensa del ejercicio al aire libre.

* Presidente del Colegio Médico de Cundinamarca, Colombia.

Dirigió y fundó varios centros de investigación, y fue miembro fundador de la Academia Nacional de Ciencias y del Herbario Nacional. Polifacético, de espíritu independiente. Curioso y aventurero, escritor de novelas de gran sentido social como *Toá y Mancha de Aceite*, fue cercano en su juventud al grupo de artistas y literatos de “*Los Pánidas*”. Sabía tocar el violín y realizó pintura y escultura en madera, artes de las que hizo algunas exposiciones en Bogotá.

En la época en la que vivió, los ecos de las revoluciones sociales ocasionadas por la primera guerra mundial, sobrevenidas cuando contaba veinte años de edad, propiciaron que una parte considerable de los intelectuales y artistas hispanoamericanos tomaran conciencia de las vejaciones que oprimían a las clases menos favorecidas. Ello generó un amplio movimiento político y social tendiente a la construcción de una nueva sociedad en la que quedaron abolidas las grandes diferencias, corriente en la que debe insertarse todo el trabajo creativo, y aun la labor científica, de César Uribe Piedrahita.

En su obra literaria compuesta por dos novelas, un relato, y los fragmentos de una tercera narración extensa que quedó inconclusa en el momento de su muerte, postula la creación de una nueva sociedad en la que sea posible la construcción del “hombre nuevo”, un ser libre de la tiranía y la opresión que, en dichas novelas, quedan encarnadas en el feroz dominio de las grandes compañías.

Fue fundador de los laboratorios CUP. Tres años antes de su desaparición, César Uribe había sufrido la pérdida de miles de anotaciones en las que atesoraba algunas de sus más importantes observaciones científicas, recogidas a lo largo de toda su brillante trayectoria como especialista en parasitología y toxicología. Tal desgracia ocurrió el 9 de abril de 1948, cuando los disturbios sociales y políticos que estallaron en Bogotá provocaron, entre otros graves incidentes, un incendio que acabó con los famosos laboratorios CUP, fundados por el propio Uribe y bautizados con las siglas de su nombre.

Estuvo casado con Lucrecia Uribe Lince y no tuvo descendencia. Su muerte acaecida en 1951, cuando contaba con 54 años de edad, se le atribuye a su cer-

cana amistad con las copas, proximidad que cobró su precio.

Por los innegables méritos de este científico y profesor, la Federación Médica Colombiana estableció, desde hace muchos años, que los Colegios Médicos Departamentales honrarían a los colegas de su jurisdicción con esta categorizada distinción, la que imponemos gustosos en esta ocasión solemne.

El sector de la salud por medio de sus diversas organizaciones viene, desde hace tiempo, manifestando sus razones de franco descontento con el acontecer azaroso en los servicios de salud. Hasta ahora, no ha habido respuesta por parte del Gobierno Nacional que atienda las insistentes peticiones para modificar de manera sustancial la estructura del fracasado Sistema de Salud, representadas en solicitudes presentadas por las diversas organizaciones. En cualquier caso, seguiremos insistiendo en nuestra causa, que es la causa de todos los colombianos.

Nuestro Colegio ha exaltado tradicionalmente cada año a muy contados colegas. El año 2012, exaltamos a dos connotados médicos. Dadas las circunstancias actuales en las que cerca de 30.000 colegas viven en la jurisdicción de Cundinamarca y Bogotá, nos ha parecido lo más justo ampliar el número de exaltados para no ser omisos o exiguos con trabajos de toda una vida y dedicación que merecen ser difundidos. Y con mayor razón en las épocas difíciles que enfrentamos los profesionales y trabajadores de la salud. Así fue que en 2013 condecoramos a seis distinguidos galenos. En este año 2014, en decisión unánime de nuestro Colegio Médico de Cundinamarca y Bogotá, se les ha conferido la condecoración César Uribe Piedrahita a los siguientes colegas: José Ignacio Hernández Cruz, Odilio Méndez Sandoval y Juan Manuel Anaya Cabrera.

Entregamos hoy con orgullo y satisfacción al respetado y querido profesor y amigo José Ignacio Hernández Cruz la distinción que le reconoce sus méritos y su dedicación en las diferentes áreas del saber y del actuar en las que se ha desempeñado, particularmente por su meritoria labor docente formadora de muchas generaciones de médicos, de las cuales orgullosamente formo parte.

Muchas gracias profesor.

PALABRAS DEL DR. JOSÉ IGNACIO HERNÁNDEZ CRUZ*



Cuan grato es recibir una llamada telefónica de manera inesperada pues es el presidente del Colegio Médico de Cundinamarca, Dr. Germán Fernández Cabrera, quien con su cuerpo directivo, tienen interés en hacer un reconocimiento a la labor médica, académica y docente que llevo desarrollando en forma ininterrumpida desde hace cinco décadas.

Cómo se enaltece y se llena de orgullo la vida de un profesor cuando sus alumnos logran posiciones sobresalientes ya sea en el campo médico, directivo, administrativo, científico o cultural. Desde luego se tiene la profunda satisfacción y orgullo de haber podido ser parte en algún momento de su formación y haber dejado una huella imborrable de mis enseñanzas. Sé cuán difícil es para ustedes dirigir en forma acertada el camino correcto del cuerpo médico y a su vez cuántas frustraciones se viven a diario.

Dr. Germán, no puedo dudar un segundo que usted permaneció por un tiempo a mi lado, usted me oyó y yo lo escuché, intercambiamos ideas, aprendimos

cada día a hacer del acto médico una partitura magistral; aprendimos todos que no solo hay que identificarse con la enfermedad diagnosticada sino con la persona misma en su dolor, en sus esperanzas, en sus ambiciones, en sus deseos, en sus proyectos y su razón de ser y estar en este mundo.

Es a todas luces un error que se ha cometido con los alumnos el deshumanizarlos y hacer caso omiso de la persona como ser pensante que siente, que ama, con sus alegrías y sufrimientos; yo desde mi vida docente y académica he propugnado porque esta dicotomía no debe existir ni profundizarse.

Cómo agradezco esta honrosa distinción que como docente y académico ustedes me van a otorgar haciendo resaltar el valor de llevar una vida ética. Dr. Germán, quiero decir por último que me embarga el regocijo espiritual, mental e intelectual de haber cumplido con una labor abnegada.

El Dr. Chepe Hernández, como todos me conocen, goza con los triunfos de todos los que han sido mis alumnos, ahora compañeros y amigos. Gracias



* Miembro Honorario de la Sociedad de Cirugía de Bogotá, Hospital de San José. Profesor Emérito de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

SARCOPENIA VERSUS CAQUEXIA

Mónica Bermúdez MD*, Rodrigo Becerra MD**, Juan Carlos Galvis MD***

Resumen

Las enfermedades crónicas y la edad se asocian con deterioro del estado nutricional, pérdida de masa, fuerza muscular, alteración en la calidad de vida y aumento en morbilidad y mortalidad. Se revisan la definición y los criterios para diferenciar caquexia de sarcopenia. Es importante investigar los factores asociados con pérdida de las reservas grasas y de tejido muscular en las dos situaciones, para desarrollar estrategias terapéuticas y preventivas en adultos sanos y con patologías. El consenso europeo (2010) sobre las alteraciones de la masa muscular determinó los criterios para diferenciar caquexia y sarcopenia. La primera se consideró complicación tardía e inevitable de distintas patologías crónicas. Recientes evidencias clínicas y experimentales indican que los mecanismos involucrados en su aparición operan en forma temprana y sugieren intervenciones adecuadas que podrían prevenir o demorar la aparición de este síndrome.

Palabras clave: caquexia, sarcopenia, enfermedades crónicas, edad.

SARCOPENIA VERSUS CACHEXIA

Abstract

Chronic diseases and aging are associated with deterioration of nutritional status, loss of muscle mass and function, impaired quality of life and increased risk for morbidity and mortality. This paper reports the definition of cachexia and sarcopenia, as well as, the criteria for the differentiation between them. Investigating the factors associated to the loss of fat and muscle tissue in both conditions to develop therapeutic and preventive strategies in healthy and ill adults, is very important. The 2010 European consensus on muscle mass alterations determined the differentiation criteria for cachexia and sarcopenia. Cachexia has been considered a late and ineluctable event complicating many chronic diseases. Recent clinical and experimental evidences indicate that mechanisms involved are operating early during the disease, suggesting that appropriate interventions might be effective in preventing or delaying the onset of this syndrome.

Key words: cachexia, sarcopenia, chronic diseases, age.

Fecha recibido: octubre 14 de 2014 - Fecha aceptado: noviembre 27 de 2014

* Especialista en Medicina de la Actividad Física y del Deporte. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC. Colombia

** Especialista en Medicina de la Actividad Física y del Deporte. Instructor Asistente. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Servicio de Rehabilitación Hospital Infantil Universitario de San José. Grupo de Investigación en Actividad Física GIAF - FUCS. Bogotá DC. Colombia.

*** Especialista en Medicina del Deporte. Instructor Asistente, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Jefe del Servicio de Rehabilitación del Hospital Infantil Universitario de San José.

Unidad Médica de Actividad Física y Deporte UMAF-UMFIDE de la IPS del Deporte. Grupo de Investigación en Actividad Física GIAF-FUCS. Bogotá DC. Colombia.

Introducción

El envejecimiento es un fenómeno biológico complejo de gran importancia.¹ Todos los cambios con la edad tienen bases celulares. Es un proceso estudiado a nivel celular bajo condiciones ambientales definidas y controladas.² En los últimos años las enfermedades y discapacidades relacionadas con la edad han llegado a ser de gran interés e importancia para la salud. Esto sucede en especial en el mundo occidental, donde la mejora en la salud, el cambio del estilo de vida y la higiene han reducido las principales causas de muerte prevalentes en otras épocas como las enfermedades infecciosas, por lo que la esperanza de vida media ha aumentado de manera sorprendente. La pérdida de peso es el principal factor que incrementa la mortalidad en la población geriátrica. La conexión entre el apetito y la buena salud se ha conocido desde hace cientos de años. Además la pérdida brusca del apetito en los ancianos se asocia con su próximo fallecimiento. El tratamiento de la malnutrición y la pérdida de peso puede ayudar a mejorar diferentes condiciones médicas.²

Se ha demostrado que el soporte nutricional acorta el tiempo de rehabilitación después de fracturas de cadera. En pacientes geriátricos hospitalizados la presencia de concentraciones bajas de albúmina en suero acompañadas de pérdida de peso aumentan el riesgo de muerte. La reducción del peso obedece a distintas causas.³ En la vejez conduce a caquexia con una pérdida preferencial de masa magra respecto a tejido adiposo. En la senectud hay un aumento del gasto energético basal que podría ser una de las causas de la pérdida de peso. El desgaste y la caquexia están asociados con severas consecuencias fisiológicas, psicológicas e inmunológicas⁴, dando lugar a un aumento del número de infecciones, úlceras de decúbito y algunas muertes. La baja involuntaria de peso en la vejez fue de 13% en un grupo de 247 varones residentes en centros de tercera edad de 65 años o más; cuando es más de 4% del peso corporal constituye un buen elemento para predecir una elevada tasa de mortalidad. La malnutrición puede causar desórdenes cognitivos y del estado de ánimo.⁵ En la vejez los desórdenes médicos, cognitivos y psiquiátricos pueden disminuir la capacidad para la

realización autónoma de las actividades de la vida diaria, reduciendo así la calidad de vida y aumentando la frecuencia de procesos secundarios, hospitalizaciones y la necesidad de cuidados especiales.^{6,7} Por lo tanto, el peso y la nutrición adecuados son necesarios para una buena calidad de vida y para una salud óptima en centros de la tercera edad.⁸

La estrecha relación entre las enfermedades crónicas y el deterioro del estado nutricional afecta la calidad de vida e incrementa el riesgo para la mortalidad y la morbilidad. En el siglo III A.C. Hipócrates describió el síndrome de pérdida asociado con la enfermedad terminal.⁹ El espectro de las anomalías metabólicas y nutricionales secundarias a enfermedades crónicas es un tema amplio y de origen multifactorial. En 2005 el *Special Interest Group (SIG)* sobre caquexia y anorexia en enfermedades crónicas, enfocó sus objetivos principales sobre el desarrollo y propagación del conocimiento sobre los aspectos básicos y clínicos de estas patologías, su prevención y tratamiento. La falta de una definición simple y aceptada para la caquexia sigue representado un problema que conduce a errores clínicos relevantes, a la falta o atraso en la identificación, la prevención inadecuada y con frecuencia a tratamientos ineficaces. La sarcopenia es un concepto que describe la pérdida de masa y fuerza musculares asociada con la edad, y en fases avanzadas puede causar discapacidad y dependencia. El conocimiento cada vez mayor de la bioquímica y los procesos moleculares subyacentes hace posible que hoy día se propongan nuevos tratamientos que podrían revertir la disminución corporal.¹⁰

¿Cómo se define sarcopenia?

El término se deriva del griego *sarx* (carne) y *penia* (pobre).¹¹ Es una condición caracterizada por la pérdida de masa y fuerza musculares.^{11,12} El músculo representa el 60% de la reserva proteica. Su disminución es responsable directa de la alteración funcional con pérdida de fuerza, aumentando la probabilidad de caídas y pérdida de autonomía.^{13,14} La función respiratoria se ve afectada con una capacidad vital reducida. Aunque la sarcopenia se considera una afección del envejecimiento¹⁵, su desarrollo puede asociarse con otras condiciones que se observan en personas mayores

(Figura 1). Al igual que la osteopenia, puede verse en jóvenes con enfermedades inflamatorias, endocrinas o neurológicas y se relaciona con la disminución de su funcionalidad.¹⁶

El *European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP)*¹⁶, propuso considerar la sarcopenia como *primaria* cuando la edad solo explica la pérdida de masa y función musculares o *secundaria* cuando está relacionada con una o más causas.¹⁰

Sarcopenia y edad

Es la pérdida de la masa y fuerza musculares asociada con la edad.¹⁷⁻²⁰ Las características son reducción de la masa muscular y el área transversal de las fibras, infiltración del músculo por grasa y tejido conectivo, disminución del tamaño y número de fibras musculares tipo 1 y 2²¹, acumulación de núcleos internos, desarreglo de los miofilamentos y líneas Z, proliferación del retículo sarcoplásmico y del sistema de los túbulos T y menor número de unidades motoras.²² La fisiopatología de la sarcopenia en los ancianos es compleja. Existe una multitud de procesos internos y externos que contribuyen a su desarrollo. Con respecto a los primeros las influencias más importantes son la reducción de hormonas anabólicas como testosterona, estrógenos, hormona del crecimiento, factor de

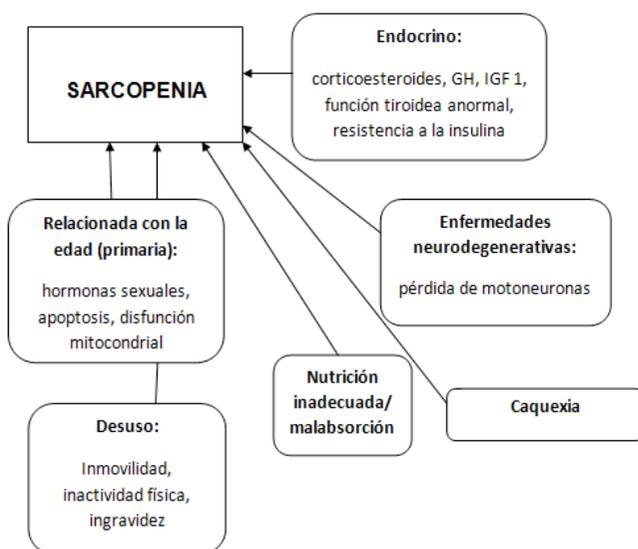


Figura 1. Mecanismos de la sarcopenia. Tomado de Cruz-Jentoft, Sarcopenia: consenso europeo sobre su definición y diagnóstico. *Age and Ageing* 2010; 39: 412-423. I

crecimiento similar a la insulina IGF-1²³, incremento de la actividad apoptótica en las miofibrillas, aumento de citocinas proinflamatorias (en especial factor de necrosis tumoral TNF- , IL- 6), el estrés oxidativo, los cambios de la función mitocondrial de las células musculares y una disminución en el número de motoneuronas alfa. Entre las influencias externas encontramos la ingesta deficiente de energía y proteínas que contribuyen a la pérdida y función musculares. El poco aporte de vitamina D se asocia con baja funcionalidad en las personas mayores así como las comorbilidades agudas y crónicas que también contribuyen al desarrollo de la sarcopenia. Estas reducen la actividad física y aumentan los periodos de reposo en cama y por otra parte aumentan la expresión de citocinas proinflamatorias que desencadenan proteólisis.^{1,23}

¿Cómo diagnosticar la sarcopenia?

El diagnóstico se basa en la disminución del porcentaje de masa muscular, cuando es mayor o igual a dos desviaciones estándar por debajo de la media en adultos jóvenes del mismo género y etnia. Al igual que para la osteopenia y la osteoporosis, se hacen necesarios los valores de referencia en diversas poblaciones basados en la raza, edad, género y localización, lo cual ayuda a precisar con mayor exactitud el diagnóstico. La presencia y combinación de los dos criterios siguientes asegura o incrementa el grado de enfermedad: 1) reducción de la fuerza muscular, medida con el gesto de aprensión de la mano con valores inferiores a 30 k para hombres y 20 k para mujeres y 2) baja velocidad de la marcha, por ejemplo, al caminar por debajo de 0.8 m/s en la prueba de caminar 4 m.^{1,24}

¿Cómo definir la caquexia?

El término se deriva del griego *kakos* (malo) y *héxis* (condición). En la actualidad la definición consensuada señala que es “un síndrome metabólico complejo asociado con una enfermedad subyacente caracterizada por la pérdida de músculo con o sin masa grasa. Su característica prominente es la reducción del peso en adultos (corregido por retención de líquidos) o la falta de crecimiento en niños (excluyendo causas endocrinas).

Esta enfermedad de desgaste como norma se asocia con anorexia, inflamación, resistencia a la insulina y aumento en la degradación de proteínas musculares. El desgaste es diferente del ocurrido por inanición, sarcopenia, lipoatrofia, así como del producido por depresión primaria, malabsorción o hipertiroidismo y se asocia con un aumento de la morbilidad”.

En la clínica la caquexia es relevante ya que aumenta la morbilidad y la mortalidad de los pacientes. Los factores que contribuyen a su aparición son anorexia y cambios metabólicos, es decir incremento del estado metabólico y de la proteólisis muscular, así como alteración en el metabolismo de carbohidratos, proteínas y lípidos. *Cachexia Society* ha puesto hace poco a disposición una definición clínica^{1,25} cuyo criterio diagnóstico fundamental es la pérdida de peso (por lo menos 5% del corporal durante los últimos diez a doce meses) o bien cuando el índice de masa corporal (IMC) es menor de 20 kg/m².²⁶ Además de la presencia de más de tres de las siguientes cinco características: disminución de la fuerza muscular, fatiga, anorexia, bajo índice de masa libre grasa y alteraciones bioquímicas (aumento de marcadores inflamatorios PCR e IL-6, anemia con hemoglobina < 12 g/dL e hipoalbuminemia < 3.2 g/dL).²⁶ Otros autores refieren que la caquexia se ha reconocido como un síndrome asociado con muchas enfermedades, sin embargo el conocimiento sobre los mecanismos subyacentes que la producen es aún incipiente.^{25,26} El hecho de que no existiera una definición precisa de este síndrome sino hasta 2006 hizo que durante muchos años su diagnóstico y tratamiento sufrieran un retraso.²⁷

La caquexia se clasifica como leve, moderada o grave de acuerdo con la pérdida de peso de 5%, 10% o 15% en los doce meses previos. Aunque en la práctica clínica resulta difícil contar con los recursos para evaluarla en forma correcta, la pérdida de peso es indicativa y de hecho se considera un indicador predictivo de morbilidad y mortalidad en estos casos.²⁵ La caquexia es poco reconocida y menos aún tratada.

En el proceso existe aumento de la excreción de nitrógeno y en teoría mayor síntesis de proteínas por la gran disponibilidad de aminoácidos resultantes de la degra-

dación acelerada de proteína muscular.²⁸ La pérdida de tejido adiposo se relaciona con malignidad²⁹, falla cardíaca crónica³⁰, infección por VIH³¹ y enfermedad renal crónica.³²

La caquexia implica un proceso importante de deterioro físico en comparación con el cuadro de desnutrición convencional, debido a la pérdida acelerada del músculo esquelético con relación al tejido adiposo, a la presencia de citocinas proinflamatorias y al incremento en la síntesis de proteínas de fase aguda, lo que contribuye al alto gasto energético y la pérdida de peso.^{33,34} Esta última es la característica más importante en adultos. La nueva definición fue acordada por la *European Society of Clinical Nutrition and Metabolism Special Interest Groups (ESPEN SIG)*¹ y la complementaron estableciendo estadios para que el diagnóstico en su fase inicial permitiera identificar temprano los marcadores y mejorar las medidas preventivas. En el ámbito clínico la posibilidad de identificar personas mayores en una etapa temprana de caquexia puede dar lugar a aplicaciones innovadoras.¹⁰ La inflamación provoca mayor degradación de las proteínas musculares y resistencia a la insulina, que son las causas principales y comunes. El tratamiento podría mejorar la sarcopenia relacionada con la caquexia, mientras que otros enfoques como la actividad física solo tienen impacto en la sarcopenia.¹⁰

Es más difícil diagnosticar caquexia porque puede ser un proceso latente hasta que resulta aparente en la clínica, pero se caracteriza por el aumento de actividad de las rutas proteolíticas intracelulares.³⁵ Los pacientes tienen muy bajo peso, pérdida importante de masa grasa y reducción de la muscular, aunque con proteínas séricas normales, mientras que en la anorexia franca el metabolismo es casi normal y la desnutrición puede corregirse con suplementación (alimentación enteral o parenteral). El éxito terapéutico en la caquexia por cáncer con frecuencia está limitado por las alteraciones metabólicas presentes.³⁶

¿La inflamación interviene en la patogénesis de la caquexia?

La inflamación sistémica es una característica común de las enfermedades crónicas. Juega papel funda-

mental en la patogénesis de la caquexia y permite la identificación de ésta. En la actualidad se cree que un desequilibrio entre factores proinflamatorios (TNF- α , IL-1, IL-6, IFN-gama) y antiinflamatorios (citocinas IL-4, IL-12, IL-15), contribuyen a la caquexia. Por otro lado, niveles elevados de IL-6 se correlacionan con valores altos de proteína C reactiva (PCR) y concomitante con la pérdida de peso corporal.¹

Tal vez la asociación de síntomas más clara es el conjunto de anorexia y caquexia que terminan por formar un verdadero círculo vicioso, con mayor deterioro nutricional y mayor fatigabilidad. Se usa la denominación *síndrome anorexia/caquexia* en pacientes con cáncer, el término *wasting syndrome* se ha utilizado en pacientes con SIDA y el de *sarcopenia* para la pérdida de masa muscular de los ancianos. Pese a su origen distinto, comparten mecanismos comunes, incluyendo el pertenecer a un mismo escenario de cambios inflamatorios. La presencia de este síndrome entraña un peor pronóstico, como se puede comprobar en pacientes con cáncer o insuficiencia cardiaca con o sin caquexia.³⁷ Pese al que es más bien fácil de reconocer, uno de los primeros problemas al enfrentar esta situación clínica es que no existe una definición estándar. Davis y Dickerson lo definieron como: “baja de más de un 10% del peso premórbido, asociado con pérdida de proteína visceral y muscular y a lipólisis”.³⁸ Kotler lo describe como “pérdida acelerada de músculo esquelético en el contexto de una respuesta inflamatoria crónica”.^{39,40} En la **Tabla 1** se resumen criterios diagnósticos que se proponen como una definición operativa para el diagnóstico de caquexia.

Tabla 1. Definición de caquexia*

Pérdida de peso
>5% comparado con el peso estable premórbido
>5% durante los 6 meses previos
>2% dentro del período de 1 mes
>2-3 k durante los últimos 2 meses
Ingesta de alimentos por vía oral < calorías/k al día y pérdida de peso
Disminución de 11 k en los 2 meses previos
Síntomas asociados
Anorexia
Reducción de ingesta calórica
Astenia
Nausea crónica
Pérdida de músculo y tejido graso
Bajas concentraciones de albúmina sérica
Edema periférico

Adaptado de Cereceda G Luis. Mecanismos de la Caquexia. Rev Med Clin Condes 2007;18(4):349-55.40

En la actualidad se considera un fenómeno complejo, de hecho es posible ver el desarrollo del cuadro de caquexia/anorexia aún en pacientes con tumores pequeños (0,01% del peso corporal), constituyendo un verdadero cuadro paraneoplásico. Es frecuente que en estos pacientes la situación se vea agravada por factores transitorios que colaboran a disminuir la ingesta (dolor bucofaríngeo, infecciones agudas, disfagia, xerostomía, medicamentos) En los casos en que predomina un déficit de ingesta, el cuadro de desnutrición que se desarrolla muestra una disminución del gasto energético con conservación inicial de las proteínas musculares viscerales y uso de cuerpos cetónicos como fuente de energía, resultando en una pérdida de peso con predominio de la grasa corporal. Esto es conocido como *caquexia secundaria* que en inglés se denomina *starvation* y equivale casi a inanición. El fenómeno de caquexia se desarrolla desde el inicio y se acompaña de un aumento de la tasa metabólica basal, con movilización de proteínas y lípidos, resultando en una pérdida más acelerada de peso a expensas de los compartimientos proteícos y grasos.³⁹

La sarcopenia/caquexia del anciano es un fenómeno multifactorial que incluye anorexia y disminución del gasto energético basal. Hay elevación de citoquinas y actividad inflamatoria. Es también frecuente el hipogonadismo, siendo la disminución de testosterona un factor que eleva la leptina, que a su vez conduce a más anorexia. Además los mecanismos reparativos del músculo están deficientes.³⁹

¿Hay diferencia entre caquexia y malnutrición?

La primera se considera como el resultado de una compleja interacción entre la afección de base, la enfermedad relacionada con alteraciones metabólicas y en algunos casos, la reducida disponibilidad de nutrientes debida a baja ingesta, alteración en la absorción y aumento de las pérdidas, o bien una combinación de estos. La malnutrición es un estado de nutrición en el cual una deficiencia o exceso de energía, proteínas y otros nutrientes causan efectos adversos sobre tejidos, forma corporal, función y respuesta clínica. La disponibilidad reducida de los nutrientes puede ser

un componente que juega un papel en la patogénesis de la caquexia. En efecto, cabe señalar que si bien no siempre los desnutridos son caquéticos, es invariable que todos los caquéticos, sean desnutridos.¹

¿La caquexia se asocia con cambios en la composición corporal?

Una de las características de la caquexia es la reducción del peso corporal que se produce por la pérdida de grasa y masa magra. En la forma avanzada la retención de agua puede ocurrir como consecuencia de hipoalbuminemia severa, que puede explicar el aumento en el peso a pesar de la severa pérdida corporal. Lo mismo puede ocurrir en pacientes con insuficiencia cardíaca grave, cirrosis hepática o falla renal, donde la pérdida de peso puede estar enmascarada por la retención de líquido. La reducción de la masa muscular esquelética se considera como la característica fenotípica clínica relevante de la caquexia, independiente de la enfermedad subyacente, por lo tanto debe distinguirse de otras formas de pérdida muscular, en particular de la sarcopenia relacionada con la edad.¹

¿Es posible diferenciar caquexia de otras condiciones asociadas con sarcopenia?

La pérdida de masa muscular es una característica de la caquexia, mientras que la mayoría de los sujetos sarcopénicos no son caquéticos. Las personas sin pérdida de peso, anorexia ni respuesta inflamatoria sistémica pueden cursar con sarcopenia que puede acelerarse después de un estrés agudo inflamatorio. En algunos ancianos puede verse un bajo grado de respuesta inflamatoria sistémica o de resistencia a la insulina.

Dos condiciones que se superponen

A pesar de la clara distinción entre los conceptos de caquexia y sarcopenia, las investigaciones han demostrado que las dos condiciones tienen numerosas condiciones subyacentes. En la práctica clínica los factores que conducen a la pérdida de masa muscular

en el contexto de las dos afecciones pueden ser indistinguibles en el paciente anciano. Una condición puede conducir a la otra y la contribución relativa a la pérdida de masa y fuerza musculares suele no ser clara. Esta observación sugiere también que el mismo tratamiento podría beneficiar ambas enfermedades. Si el mismo mecanismo fisiológico se centra en las dos, el objetivo terapéutico común es reducir la pérdida de masa y fuerza musculares con intervenciones apropiadas y combinadas.¹⁰

No hay que olvidar que con la caquexia coexisten otras enfermedades y factores de riesgo que contribuyen a la pérdida de masa muscular y complican la comprensión de los mecanismos involucrados. En primer lugar, las enfermedades agudas y las hospitalizaciones resultan en inactividad con periodos de reposo en cama que tienen un impacto dramático sobre la masa muscular. Contrario a la caquexia, durante este periodo no se produce degradación de proteínas y es la inhibición en la síntesis de proteínas la responsable de la pérdida de la masa. En personas mayores sanas, diez días de reposo en cama resulta en 0.027-0.047% por hora la disminución en la síntesis de proteína muscular, pérdida 0.95 k de masa de las extremidades inferiores y una baja de 15.6% en la fuerza muscular. Este efecto negativo del reposo en cama sobre el músculo parece más importante en pacientes mayores que en jóvenes. Durante una afección aguda la caquexia a menudo se combina con el reposo en cama y el efecto de ambas condiciones puede resultar en una pérdida aún más importante de masa y fuerza musculares. Incluso las intervenciones de nutrición y el entrenamiento de fuerza han demostrado ser relevantes en los pacientes caquéticos para la prevención de la masa muscular.¹⁰

En segundo lugar, las citocinas proinflamatorias son incapaces de interferir en el control hormonal del metabolismo muscular. La IL-6 y el TNF- son causales de la resistencia a la insulina y al factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-I), y de la reducción en los niveles de testosterona y hormona luteinizante. Estos cambios hormonales observados durante el envejecimiento habitual, reducen la tasa de síntesis de proteínas musculares.

En tercer lugar, la característica principal de la caquexia es la pérdida de peso relacionada en parte con anorexia y a reducción en la ingesta de alimentos. Los pobres resultados de la intervención nutricional sugieren que la anorexia es más una consecuencia que una causa de pérdida de peso. Varios factores como depresión, quimioterapia, dolor, dispepsia y anorexia del envejecimiento contribuyen a la reducción de la ingesta de alimentos en el contexto de enfermedad inflamatoria crónica. Además, las citocinas producen un efecto anorexígeno en el hipotálamo.

Por último, los procesos inflamatorios considerados como característicos de la caquexia también deben verse como una superposición en la sarcopenia del envejecimiento. Esta relación ha demostrado ser un factor de riesgo para la disminución de la masa muscular y la aparición de la discapacidad funcional en las personas mayores. El aumento de la masa grasa durante el envejecimiento contribuye al aumento de citocinas proinflamatorias que actúan sinérgicamente para acelerar la pérdida de masa y fuerza musculares. Es paradójico que su presencia también aumenta la masa grasa y favorece su depósito dentro del músculo afectando la sensibilidad de la insulina por los músculos. Como resultado, los pacientes obesos tienen un mayor riesgo de sarcopenia y disminución en la funcionalidad.

Aproximación terapéutica

La pérdida de masa muscular por caquexia o sarcopenia puede ser manejada a través de un enfoque múltiple que incluya ejercicio y suplementación nutricional. El fortalecimiento muscular es eficaz en la prevención de la pérdida de masa en varios modelos de atrofia mediada por desuso. El volumen y la intensidad de los ejercicios necesarios parecen ser mayores que los prescritos para la prevención de la atrofia, sin embargo muchos de los programas son adoptados de los planes conocidos para hipertrofia.⁴¹

Otro tipo de ejercicio como las vibraciones del cuerpo entero ha sido propuesto hace poco por su potencial para incrementar la fuerza en los miembros inferio-

res. Su reciente popularidad se debe a los efectos combinados de los sistemas neuromusculares y neuroendocrinos. La evidencia indica que la vibración puede ser una intervención de ejercicio para reducir los resultados de los procesos del envejecimiento en las estructuras musculoesqueléticas. Sin embargo, son necesarios estudios futuros para entender el mecanismo neurofisiológico implicados en la activación muscular con la vibración, con el fin de poder prescribir programas seguros y eficaces.⁴²

En cuanto a suplementación nutricional, la creatina ha sido sugerida como un agente profiláctico o terapéutico en enfermedades que afectan el tamaño y la función muscular. Ha mostrado efectos positivos sobre la cantidad de masa magra y la función muscular en pacientes con sarcopenia. Sin embargo, los estudios controlados con placebo han revelado efectos variables, con mejoras en algunos.⁴³ Otra ayuda ergogénica sugerida es la L-carnitina, un aminoácido que facilita la transferencia de las cadenas largas de ácidos grasos desde el citoplasma a la mitocondria, donde son procesados por la oxidación para producir ATP.⁴⁴ La L-carnitina ha demostrado mejorar el estado del paciente en diversas enfermedades incluyendo demencia senil, neuropatías metabólicas, infección por HIV, miopatías, cardiomiopatías y falla renal.^{45,46} La L-carnitina es esencial para la bioenergética del músculo esquelético.⁴⁷ Algunos estudios han demostrado que podría ser una opción terapéutica para la miopatía inducida por diversas etiologías.⁴⁴ Se ha sugerido a la grelina como suplemento porque induce un estado energético con balance positivo a través de mecanismos dependientes o independientes de la hormona de crecimiento. El tratamiento con esta hormona puede usarse en un subgrupo de pacientes con caquexia cardiaca.⁴⁸ La grelina estimula la ingesta de alimentos, regula el sistema nervioso central para disminuir el flujo de los nervios simpáticos e inhibe la adiposidad de los cardiomiocitos y las células endoteliales de manera independiente. Además incrementa la ingesta y el peso corporal, puede optimizar la capacidad de ejercicio, mejora la función ventricular izquierda⁴⁹ y disminuye los niveles plasmáticos de noradrenalina.^{50,51}

Conclusión

Una definición clara del síndrome clínico de caquexia representaría un logro importante en la medicina clínica que permitiría su detección temprana, prevención y tratamiento oportunos y apropiados. Ha sido considerado por mucho tiempo como un evento tardío que complica la historia natural de muchas enfermedades crónicas. Además la mala respuesta de la caquexia al tratamiento farmacológico y a las intervenciones nutricionales ha llevado a la idea errónea de que el complejo metabólico de la caquexia es solo susceptible a cuidados paliativos. Con el conocimiento progresivo de su bioquímica y mecanismos moleculares, el papel de la deficiencia nutricional en la caquexia es cada vez más claro. Esto pone en relevancia la necesidad de intervenciones terapéuticas apropiadas para prevenir la evolución de la enfermedad. En este documento se presenta una definición y los criterios para el diagnóstico de sarcopenia relacionada con la edad, compuesta por la combinación de la pérdida de la masa muscular y la disminución de la fuerza. La condición responde fácil al entrenamiento de fuerza. Además hay nuevos tratamientos nutricionales y farmacológicos que son opciones posibles. El grado de caquexia tiene correlación inversa con el tiempo de supervivencia de los pacientes y siempre implica un mal pronóstico. En los últimos años las enfermedades e incapacidades relacionadas con la edad han despertado un gran interés e importancia sanitaria. Deberían dedicarse más investigaciones al esclarecimiento de los factores y mediadores del proceso caquético tanto en caquexia como en sarcopenia, para desarrollar estrategias terapéuticas y preventivas de la pérdida de masa muscular tanto en la enfermedad como durante el envejecimiento sano.²

Referencias

- Muscaritoli M, Anker SD, Argilés J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G, et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: Joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". *Clin Nutr*. 2010 Apr; 29(2):154-9.
- Argilés JM, Busquets S, López Soriano FJ, Figueras M. Fisiología de la sarcopenia. Similitudes y diferencias con la caquexia neoplásica. *Nutr Hosp*. 2006;21(Supl 3):38-45.
- Schneider SM, Al-Jaouni R, Pivot X, Braulio VB, Rampal P, Hebuterne X. Lack of adaptation to severe malnutrition in elderly patients. *Clin Nutr*. 2002;21(6):499-504.
- Chandra RK. Nutrition, immunity and infection: present knowledge and future directions. *Lancet*. 1983; 1(8326 Pt 1):688-91.
- Wallace JI, Schwartz RS, LaCroix AZ, Uhlmann RF, Pearlman RA. Involuntary weight loss in older outpatients: incidence and clinical significance. *J Am Geriatr Soc*. 1995;43(4):329-37.
- Goodwin JS, Goodwin JM, Garry PJ. Association between nutritional status and cognition in a healthy elderly population. *JAMA*. 1983;249(21):2917-21.
- Braun JV, Wykle MH, Cowling WR 3rd. Failure to thrive in older persons: a concept derived. *Gerontologist*. 1988;28(6):809-12.
- Morley JE, Silver AJ. Anorexia in the elderly. *Aging*. 1998;9(1):9-16.
- Doehner W, Anker SD. Cardiac cachexia in early literature: a review of research prior to Medline. *Int J Cardiol*. 2002;85(1):7-14.
- Rolland Y, Abellan van Kan G, Gillette-Guyonnet S, Vellas B. Cachexia versus sarcopenia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2011 Jan; 14(1):15-21.
- Ize Lamache L. ¿Por qué no come el abuelo? Sarcopenia o anorexia. *Nutr. Clín*. 2003;6(1):53-7.
- Burgos Peláez R. Global therapeutic approach to sarcopenia. *Nutr Hosp*. 2006;21(3):51-60.
- Janssen I, Heymsfield SB, Ross R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50(5): 889-96.
- Evans WJ. What is sarcopenia?. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1995;50:5-8.
- Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol*. 1998;147(8): 755-63.
- Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age and Aging* 2010; 39:412-23.
- Rosenberg I. Summary comments. *Am J Clin Nutr*. 1989;50:1231-3.
- Roubenoff R. Origins and clinical relevance of sarcopenia. *Can J Appl Physiol*. 2001;26(1):78-89.
- Serra Rexach JA. Consecuencias clínicas de la sarcopenia. *Nutr Hosp*. 2006;21(3):46-50.
- Thompson DD. Envejecimiento y sarcopenia. *Rev Metab Óseo y Min*. 2011;9(4):140-1.
- Burgos Peláez R. Sarcopenia en ancianos. *Endocrinol Nutr*. 2006;52:335-45.
- Kamel HK. Sarcopenia and aging. *Nutr Rev*. 2003;61(157):167.
- Becerra Urrego R, Galvis Rincón JC. Perfil hormonal del envejecimiento muscular. *Repert Med Cir*. 2011; 20(4): 217-24.
- Masanés Torán F, Navarro López M, Sacanella Meseguer E, López Soto A. ¿Qué es la sarcopenia?. *Semin Fund Esp Reumatol*. 2010;11(1):14-23.
- Guralnik JM, Ferrucci L, Pieper CF, Leveille SG, Markides KS, Ostir GV, et al. Lower extremity function and subsequent disability: consistency across studies, predictive models, and value of gait speed alone compared with the short physical performance battery. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000;55(4):M221-31.
- Evans WJ, Morley JE, Argilés J, Bales C, Baracos V, Guttridge D, et al. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr*. 2008;27(6):793-9.
- Milke García P, Rivera Flores R. Síndrome de anorexia-caquexia. *Rev Gastroenterol Méx*. 2010;75 (supl. 2): 205-7.
- Springer J, von Haehling S, Anker SD. The need for a standardized definition for cachexia in chronic illness. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2006;2:416-7.
- Wolfe RR. Control of muscle protein breakdown: effects of activity and nutritional states. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2001;11(supl.):S164-9.
- Fearon KC, Voss AC, Hustead DS; Cancer Cachexia Study Group. Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake and systemic inflammation on functional status and prognosis. *Am J Clin Nutr*. 2006;83:1345-50.

31. Anker SD, Coats AJ. Cachexia in heart failure is bad for you. *Eur Heart J*. 1998;19:191-3.
32. Mulligan K, Tai VW, Schambelan M. Cross-sectional and longitudinal evaluation of body composition in men with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1997;15(1):43-8.
33. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD. Obesity paradox in patients on maintenance dialysis. *Contrib Nephrol*. 2006;151:57-69.
34. Martínez Roque V, Silencio Barrita, JL. Valoración del estado de nutrición en el paciente con cáncer. *Cancerología*. 2007;2:315-26.
35. Mézquita Ortiz JF, Arreola Viera MA, Bastarrachea Sosa RA. Fisiopatología de la caquexia. *Med Int Mex*. 2002;18(2):93-101.
36. Tisdale MJ. Cachexia in cancer patients. *Nat Rev Cancer*. 2002;2:862-71.
37. Ockenga J, Valentini L. Review article: anorexia and cachexia in gastrointestinal cancer. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22:583-94.
38. Strasser F. Pathophysiology of the anorexia/cachexia syndrome. In: Doyle D, Hanks G, Cherny NI, editors. *Oxford textbook of palliative medicine*. 3rd ed. New York: Oxford University; 2004. p. 520-33
39. Davis MP, Dickerson D. Cachexia and Anorexia: cancer's covert killer. *Support Care Cancer*. 2000;8:180-7.
40. Cereceda G Luis. Mecanismos de la Caquexia. *Rev Med Clin Condes*. 2007;18(4):349-55.
41. Kotler DP. Cachexia. *Ann Intern Med*. 2000;133:622-34.
42. Glover EI, Phillips SM. Resistance exercise and appropriate nutrition to counteract muscle wasting and promote muscle hypertrophy. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010;13:630-4.
43. Cardinale M, Wakeling J. Whole body vibration exercise: are vibrations good for you?. *Br J Sports Med*. 2005 Apr 25;39:585-9.
44. Sakkas GK, Schambelan M, Mulligan K. Can the use of creatine supplementation attenuate muscle loss in cachexia and wasting?. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2009;12:623-7.
45. Silvério R, Laviano A, Rossi Fanelli F, Seelaender M. L-carnitine and cancer cachexia: Clinical and experimental aspects. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2011 Jan 26;2:37-44.
46. Evangelidou A, Vlassopoulos D. Carnitine metabolism and deficit - when supplementation is necessary?. *Curr Pharm Biotechnol*. 2003;4:211-9.
47. Laviano A, Meguid MM, Gujjarro A, Muscaritoli M, Cascino A, Preziosa I, et al. Antimyopathic effects of carnitine and nicotine. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2006;9:442-8.
48. Brass EP. Supplemental carnitine and exercise. *Am J Clin Nutr*. 2000;72:618S-23S.
49. Akashi YJ, Springer J, Anker SD. Cachexia in chronic heart failure: prognostic implications and novel therapeutic approaches. *Curr Heart Fail Rep*. 2005;2:198-203.
50. Nagaya N, Moriya J, Yasumura Y, Uematsu M, Ono F, Shimizu W. Effects of ghrelin administration on left ventricular function, exercise capacity, and muscle wasting in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2004;110:3674-9.
51. Akamizu T, Kangawa K. Ghrelin for cachexia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2010;1:169-76.



INFECCIÓN MATERNA, PREECLAMPSIA TEMPRANA Y SEPSIS NEONATAL: ¿SECUENCIA O CASUALIDAD?

Vicente Carmona MD*, Javier Cristo MD**; Alejandro Colmenares MD***; Nathalia Saavedra MD****

Resumen

Artículo de revisión mediante búsqueda de literatura en inglés y español en las principales bases de datos de ciencias de la salud: *Pubmed, Ovid, Ebsco host y Elsevier*. Se seleccionaron las referencias más relevantes y de preferencia con un tiempo de publicación inferior a cinco años, las de mayor antigüedad fueron artículos pioneros en la temática a menudo citados en las demás referencias. Se escogieron artículos de revisión y originales. El objetivo es revisar la relación de la infección amniótica con el origen de la preeclampsia y la sepsis neonatal.

Palabras clave: preeclampsia DeCS C13.703.395.249, trabajo de parto prematuro DeCS C13.703.420.491, Corioamnionitis DeCS C13.703.277.030, sepsis DeCS C01.539.757.

Abreviaturas: PRE-E, preeclampsia.

MATERNAL INFECTION, EARLY PREECLAMPSIA AND NEONATAL SEPSIS: A COINCIDENCE OR A CONSEQUENCE?

Abstract

Review article prepared by conducting a literature search in English and Spanish in the main health sciences data bases: *Pubmed, Ovid, Ebsco host and Elsevier*. We selected the most relevant references preferring those having a time of publication of less than five years, those that were older were pioneer articles on this topic and are frequently cited in the other references. Review articles and original articles were retrieved. The objective was to review the relationship of intra-amniotic infection with the origin of preeclampsia and neonatal sepsis.

Key words: preeclampsia, DeCS C13.703.395.249, preterm labor DeCS C13.703.420.491, Chorioamnionitis DeCS C13.703.277.030, sepsis DeCS C01.539.757

Abbreviations: PRE-E, preeclampsia

Fecha recibido: septiembre 16 de 2014 - Fecha aceptado: diciembre 10 de 2014

* Ginecoobstetra y perinatólogo, Hospital Militar Central. Bogotá DC, Colombia.

** Neonatólogo, Gestor Unidad Recién Nacidos, Hospital Universitario Clínica San Rafael. Bogotá DC, Colombia.

*** Neonatólogo, Coordinador Unidad Recién Nacidos, Hospital Militar Central. Bogotá DC, Colombia.

**** Pediatra, Fellow segundo año, Neonatología, Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá DC, Colombia.

Introducción

La PRE-E es una de las patologías obstétricas más frecuentes en nuestro medio y explica un porcentaje importante de nacimientos pretérmino, además de contribuir con la morbimortalidad materna y neonatal de manera significativa. Es una práctica usual en las unidades neonatales el uso de antibióticos de amplio espectro en el manejo de los pacientes pretérmino y más en los casos de peso muy bajo, sin embargo la relación entre PRE-E y ocurrencia de sepsis neonatal temprana no se ha establecido con certeza. Por otro lado, el rol de la infección en el origen de los trastornos hipertensivos de la gestación se desconoce y aunque algunos modelos experimentales y ciertos estudios moleculares demuestran la presencia de múltiples microorganismos en placenta y cavidad amniótica de mujeres con PRE-E/eclampsia, su participación en el origen de la toxemia materna e infección neonatal se desconoce.

La PRE-E continúa siendo un problema de salud pública en todo el mundo a pesar de los avances en el control prenatal, la mejoría del acceso a los servicios de salud y novedosas herramientas para la estratificación del riesgo materno. El desenlace materno y perinatal dependen de varios factores, uno de los determinantes de la mortalidad perinatal es la edad gestacional del recién nacido, siendo los pacientes pretérmino el 75% de los fallecidos en el periodo neonatal.¹

El origen de la PRE-E es multifactorial, uno de los interrogantes continúa siendo la influencia de la infección materna en el desarrollo de los trastornos hipertensivos gestacionales y el riesgo de sepsis temprana del recién nacido, persistiendo la inquietud de modificar los desenlaces neonatales con el uso de esquemas antimicrobianos tempranos. Sin embargo, las bacterias no son los únicos microorganismos implicados y aún se desconoce si es necesaria la infección placentaria o si es suficiente con la respuesta inflamatoria sistémica en una infección distal a la unidad feto-placentaria para favorecer el desarrollo de PRE-E. Es un hecho que la presencia de infección placentaria e intraamniótica es inversamente proporcional a la edad gestacional, pero ¿puede la PRE-E temprana explicarse por un modelo infeccioso?

Panorama

Los E.E.U.U presentan una ocurrencia de nacimientos pretérmino entre 12 y 13% de todas las gestantes, con una menor frecuencia para los países europeos (5-9%). Se estima que cerca del 30% de los nacimientos pretérmino obedecen a causas maternas o fetales específicas, menos del 5% suceden antes de la semana 28 y alrededor del 15% entre las semanas 28 y 32.¹ El parto pretérmino es mayor en naciones del tercer mundo donde nacen más del 95% de los prematuros del planeta², pero se ha observado un incremento de más del 50% en países europeos en la última década.³ El trabajo de parto espontáneo y la ruptura de membranas explican la mayoría de los nacimientos pretérmino y la PRE-E la terminación de la gestación en el 18% de los casos antes de la semana 28, aumentado su incidencia con edades gestacionales mayores y se asocia con menor peso al nacer en comparación con los prematuros hijos de madres sin PRE-E.⁴

Las principales causas de muerte de los pretérminos menores de 32 semanas durante la primera semana de vida son asfixia perinatal, síndrome de dificultad respiratoria y hemorragia intraventricular, siendo la infección protagonista después del séptimo día de vida.⁵ La enterocolitis es más frecuente en fetos con restricción del crecimiento intrauterino e hijos de madre con PRE-E, también después de la primera semana.⁵ La mortalidad neonatal global durante la hospitalización se encuentra alrededor de 13% y puede ser hasta de 25% en los países en desarrollo.⁶

Infección materna y PRE-E

Son extensos los trabajos de investigación que relacionan la infección materna local o sistémica con el parto pretérmino^{7,8}, pero aún no ha sido establecido el riesgo de presentación de PRE-E en presencia de corioamnionitis histológica, clínica o infecciones maternas distales a la unidad fetoplacentaria.

Está claro que la fisiopatología de la PRE-E involucra una respuesta inflamatoria mediada por muchas de las citoquinas observadas en la infección (IL 6, IL 8 y TNF α),⁹ a pesar de que su origen aún se plantea

como el resultado de una interacción desequilibrada de factores angiogénicos y antiangiogénicos.¹⁰ La asociación entre inflamación de origen extraplacentario y los trastornos de la invasión trofoblástica es incierta, pero muchos autores han evidenciado la presencia de múltiples patógenos en mujeres preeclámplicas, bien sea por serología o cultivo de fluidos diferentes al líquido amniótico¹¹⁻¹³ o por aislamiento específico del germen o su ADN en la placenta o líquido amniótico.¹⁴⁻¹⁶ Los niveles de citoquinas en la cavidad amniótica exhiben la dificultad de no contar con valores comparativos y sus concentraciones ordinarias en cada fase de la gestación normal se desconocen.^{17,18} Respecto a la relación con síndrome HELLP hay menos información disponible y por los hallazgos histopatológicos es probable que su fisiopatología difiera de la PRE-E.¹⁹ Las especies de *Chlamydia* son los microorganismos más relacionados con la ocurrencia de PRE-E, es conocida su presencia en las placas ateromatosas en la enfermedad arterial y persisten interrogantes sobre su participación en el daño vascular placentario.²⁰ Aunque es frecuente encontrar serología anti-*Chlamydia* positiva en mujeres preeclámplicas, no hay suficiente información para concluir que corresponde a una causa suficiente o necesaria.²¹ Otras especies de bacterias atípicas aisladas en placentas y cultivos de sangre de cordón en nacimientos pretérmino son a menudo *Ureaplasma sp* y *Mycoplasma sp*, hasta en 23% de los casos menores de 32 semanas de gestación.²² Su presencia se evidencia de manera especial por la reacción en cadena de la polimerasa en líquido amniótico, ya que su crecimiento es difícil en medios de cultivo estándar.²³ En algunos estudios con modelos animales se observa retraso del parto pretérmino tras la administración sistémica de macrólidos en infecciones por *ureaplasma*.²⁴ Cuando se utilizan por causa distinta a infección intraamniótica parece que disminuye la ocurrencia de toxemia.²⁵

La presencia intraamniótica de adenovirus se ha relacionado con corioamnionitis, pero su papel en el desarrollo de PRE-E no ha sido estudiado. El virus más común hallado en el líquido amniótico es *Herpes virus 6*.²⁶ Un hecho importante es la mayor frecuencia de corioamnionitis crónica en los nacimientos a término con PRE-E (23%) frente a las gestaciones con normotensión (19%), patrón que no se observa en la

PRE-E pretérmino.²⁷ Aunque la histopatología de la placenta no predice los desenlaces de mortalidad, evidencia el compromiso inflamatorio y vascular.

Un hallazgo común en PRE-E y corioamnionitis es el desprendimiento placentario, siendo más bajo en nacimientos de extremado bajo peso en madres con patología sugestiva de infección. En nacimientos a término se observa en madres con hipertensión gestacional²⁸, lo que inquieta sobre el posible rol de la infección en la microangiopatía placentaria. No encontramos estudios que comparen la histología de madres con corioamnionitis concomitante con PRE-E en relación con maternas que solo padecen PRE-E y controles sanos.

Infección fetal

Ureaplasma es el microorganismo aislado con más frecuencia en mujeres con corioamnionitis, a menudo pueden encontrarse cultivos de líquido amniótico positivos en placentas con histología normal.²⁹ Se estima que de 20 a 45% de los pacientes menores de 1.500 gramos tienen colonización del tracto respiratorio por este patógeno y se ha asociado con mayor riesgo de displasia broncopulmonar y cambios enfisematosos tempranos en la radiografía de tórax.³⁰

Se ha observado mayor ocurrencia de sepsis neonatal en hijos de madre con PRE-E que padecen neutropenia severa, pero esta diferencia con los controles no tiene significación estadística.^{31,32} Otros autores plantean que dicha asociación es más evidente en los casos de madres con PRE-E severa asociada con síndrome HELLP.³³ No hay estudios sobre el beneficio de administrar antibióticos profilácticos en estos casos.³⁴ Se encuentra con menor frecuencia ADN de especies de *ureaplasma* en hijos de madres preeclámplicas sin corioamnionitis, en comparación con los hijos de madres con esta patología.³⁵

Perspectiva

El manejo de los recién nacidos pretérmino hijos de madres con corioamnionitis y de aquellos de madres con PRE-E suele ser como el de los neonatos prematuros

por cualquier otra causa, además de la necesidad de antibióticos iniciales en el primer grupo no hay otra terapéutica específica que diferencie el tratamiento de los pacientes.

La exposición intrauterina a mediadores de la inflamación tiene serias consecuencias en el desarrollo del sistema de respuesta inflamatoria fetal en los hijos pretérmino de madre con corioamnionitis. El diagnóstico clínico de la infección intrauterina es difícil y a menudo requiere laboratorio especializado para su evaluación.³⁶ Es conocido el alto riesgo de displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular y parálisis cerebral en esta población y aunque se considera la corioamnionitis como un fenómeno agudo, hay algunos estudios sugestivos de que podría tratarse de un proceso crónico.³⁷

Algunos investigadores han procurado identificar temprano las repercusiones neurológicas agudas de los pacientes expuestos a infección intrauterina³⁸, pero no se dispone de un método de evaluación fiable, tampoco es posible predecir los efectos en el neurodesarrollo desde el período neonatal temprano.

Respecto al impacto de la PRE-E en la morbimortalidad y neurodesarrollo las cifras no son más alentadoras. Varios modelos animales han demostrado el incremento de apoptosis neuronal en los fetos sometidos a hipoxia intrauterina³⁹, además la exposición in útero a procesos inflamatorios podría influir en la producción de factores neurotróficos reguladores de la muerte, diferenciación y protección neuronal.⁴⁰ El riesgo de secuelas cognitivas en cualquier población de recién nacidos sometidos a una noxa prenatal suele ser mayor si ocurren de manera simultánea infección y nacimiento pretérmino, con 28% del total de prematuros con algún tipo de compromiso y hasta 49% si los pretérminos están infectados.⁴¹

En los trastornos hipertensivos gestacionales incluso los nacimientos pretérminos tardíos (semana 34 a 36) implican mayor riesgo de fetos pequeños para la edad gestacional, ingreso a unidad de cuidado neonatal y estancia hospitalaria prolongada, comparados con pretérminos tardíos por otra causa.^{42,43} El riesgo basal de

muerte en los hijos de madres preeclámpticas es dos veces mayor y es posible que se extienda más allá del período neonatal.⁴⁴

La restricción del crecimiento intrauterino puede encontrarse en 15 a 50% de las mujeres con PRE-E e incrementa el riesgo de muerte neonatal.⁴⁵ Los efectos de la administración de corticoides prenatales en este grupo son discutibles y hay controversia sobre el uso rutinario que podría modificar los desenlaces neurológicos de los fetos pequeños.⁴⁶

Tanto los hijos de madre con PRE-E como los de madre con corioamnionitis tienen mayor riesgo de compromiso neurológico, sin embargo los desenlaces cognitivos pueden depender principalmente del manejo médico posnatal. Al comparar los dos grupos no se encuentra una diferencia significativa en el neurodesarrollo, aunque no hay estudios que evalúen a recién nacidos de madres con coexistencia de las dos patologías.⁴⁷

Conclusión

A pesar del incremento del parto pretérmino la mortalidad neonatal se redujo en las últimas décadas gracias al mejoramiento de la atención obstétrica y perinatal. Las principales patologías que explican estos nacimientos son la PRE-E y la corioamnionitis. Muchos investigadores han estudiado la relación entre la infección sistémica materna y corioamnionitis⁴⁸ con la PRE-E temprana, pero no hay suficiente evidencia para afirmar que la presencia de infección placentaria tiene un rol determinante en el origen de los trastornos hipertensivos gestacionales, ya que muchas placentas de madres con PRE-E no presentan signos histológicos o microbiológicos compatibles con invasión microbiana.⁴⁹ Aunque no puede catalogarse como una causa suficiente, es claro que la infección materna de cualquier origen incrementa el riesgo de padecer PRE-E.

Muchos casos de corioamnionitis son subdiagnosticados ya que una proporción importante tienen presentación clínica silenciosa y su diagnóstico se realiza en el estudio anatomopatológico. Muchas pacientes con PRE-E temprana cuyas placentas no han sido evaluadas pudieran padecerla. En apariencia la

corioamnionitis también tiene evolución crónica y aún desconocemos su repercusión en la unidad fetoplacentaria y la forma ideal de diagnóstico antenatal. En este escenario clínico no hay suficiente información que establezca si siempre causa infección fetal, trabajo de parto pretérmino y PRE-E o si el manejo antimicrobiano modifica su historia natural. Algunos estudios encontraron menor ocurrencia de PRE-E en madres que ingerían macrólidos durante la gestación por otras razones médicas.

Hasta el momento no hay recomendaciones para el uso sistemático de antibióticos en los recién nacidos pretérminos hijos de madre con PRE-E temprana en tanto no se evidencie sepsis. No se encontró mayor frecuencia de sepsis temprana comparados con los pretérminos por otra causa distinta de corioamnionitis.

Las intervenciones que modifican los desenlaces maternos y neonatales continúan siendo el control prenatal óptimo y el uso de corticoides antenatales en los esquemas establecidos, ya que no se ha mostrado mayor beneficio con aquellos de múltiples dosis.⁵⁰ Por último parece que los desenlaces del neurodesarrollo se verán más influenciados por el manejo médico y las noxas posnatales que por la patología intrauterina.

Referencias:

1. Goldenberg RL, Culhane JF, Lams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008; 371: 75-84
2. Goldenberg RL, McClure EM, Bhutta Z, JM Belizán, Reddy UM, Rubens CE, et al. Stillbirths: the vision for 2020. *Lancet*. 2011; 377: 1798-805
3. Ringer S, Norwitz E, Robinson J. Core concepts: understanding term and preterm labor: mechanisms, course, and attempts at suppression. *Neoreviews*. 2012; 13:e642
4. McElrath TF, Hecht JL, Dammann O, Boggess K, Onderdonk A, Markenson G, et al. Pregnancy disorders that lead to delivery before the 28th week of gestation: an epidemiologic approach to classification. *Am J Epidemiol*. 2008;168:980-89
5. Corchia C, Ferrante P, Da Frè M, Di Lallo D, Gagliardi L, Carnielli V, et al. Cause-specific mortality of very preterm infants and antenatal events. *J Pediatr*. 2013; 162(6): 1125-32
6. Gadzinowski J, Mazela J, Papiernik E, Draper ES, Kollée LA, Agostino R, Zeitlin J. International perspectives: the european MOSAIC cohort of very preterm births a polish perspective. *Neoreviews*. 2010;11:543-50
7. Guinn D, Gibbs R. Infection-related preterm birth: a review of the evidence. *Neoreviews*. 2002;3: 86-95
8. Goldenberg R, McClure E, Saleem S, Reddy U. Infection-related stillbirths. *Lancet*. 2010; 375: 1482-90
9. Pasca A, Penn A. The placenta: the lost neuroendocrine organ. *Neoreviews*. 2010;11: 64-77
10. McDonnold M, Olson G. Preeclampsia: pathophysiology, management, and maternal and fetal Sequelae. *Neoreviews*. 2013;14: 4-12
11. Von Dadelszen P, Magee L, Krajdén M, Alasaly K, Popovska V, Devarakonda R, Money D, et al. Levels of antibodies against cytomegalovirus and Chlamydia pneumoniae are increased in early onset pre-eclampsia. *BJOG*. 2003; 110: 725-30.
12. Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. Maternal infection and risk of pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Jan;198 (1):7-22.
13. Karmon A, Sheiner E. The relationship between urinary tract infection during pregnancy and preeclampsia: causal, confounded or spurious?. *Arch Gynecol Obstet*. 2008; 277(6): 479-481.
14. Gomez LM, Parry S. Trophoblast infection with Chlamydia pneumoniae and adverse pregnancy outcomes associated with placental dysfunction. *Am J Obstet Gynecol*. 2009; 200(5): 526e1-7.
15. DiGiulio DB, Gervasi M, Romero R, Mazaki-Tovi S, Vaisbuch E, Kusanovic JP, et al. Microbial invasion of the amniotic cavity in preeclampsia as assessed by cultivation and sequence-based methods. *J Perinat Med*. 2010; 38(5): 503-513.
16. DiGiulio DB, Gervasi M, Romero R, Mazaki-Tovi S, Vaisbuch E, Kusanovic JP, et al. Microbial invasion of the amniotic cavity in pregnancies with small-for-gestational-age fetuses. *J Perinat Med*. 2010; 38(5): 495-502.
17. Bamberg C, Fotopoulou C, Thiem D, Roehr C, Dudenhausen J W, Kalache KD. Correlation of midtrimester amniotic fluid cytokine concentrations with adverse pregnancy outcome in terms of spontaneous abortion, preterm birth, and preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012; 25(6): 812-17.
18. Marusic J, Kuzmic I, Zekic S, Resic J, Roje D. Expression of inflammatory cytokines in placentas from pregnancies complicated with preeclampsia and HELLP syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013; 26(7): 680-85.
19. Vinnars MT, Wijnaendts LC, Westgren M, Bolte AC, Papadogiannakis N, Nasiell J. Severe preeclampsia with and without HELLP differ with regard to placental pathology. *Hypertension*. 2008; 51(5), 1295-99.
20. Xie F, Hu Y, Magee L, Money D, Patrick D, Brunham R, et al. Chlamydia pneumoniae infection in preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2010; 29(04): 468-77.
21. Chrisoulidou A, Goulis D, Iliadou P, Dave J, Bili H, Simms C et al. Acute and chronic Chlamydia pneumoniae infection in pregnancy complicated with preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2011; 30(2): 164-68.
22. Goldenberg R, Andrews W, Goepfer A, Faye-Petersen O, Cliver S, Carlo W, et al. The Alabama Preterm Birth Study: Umbilical cord blood Ureaplasma urealyticum and Mycoplasma hominis cultures in very preterm newborn infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2008; 198(1): 43e1-5.
23. Bastek J, Gómez L, Elovitz M. The role of inflammation and infection in preterm birth. *Clin Perinatol*. 2011; 38(3): 385-406.
24. Grigsby P, Novy M, Sadowsky D, Morgan T, Long M, Acosta E, et al. Maternal azithromycin therapy for Ureaplasma intra-amniotic infection delays preterm delivery and reduces fetal lung injury in a primate model. *Am J Obstet Gynecol*. 2012; 207: 475e1-14
25. Todros T, Verdiglione P, Oggè G, Paladini D, Vergani P, Cardaropoli S. Low incidence of hypertensive disorders of pregnancy in women treated with spiramycin for toxoplasma infection. *Br J Clin Pharmacol*. 2006; 61(3): 336-40.
26. Gervasi MT, Romero R, Bracalente G, Chaiworapongsa T, Erez O, Dong Z, et al. Viral invasion of the amniotic cavity (VIAC) in the midtrimester of pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012; 25(10): 2002-13.
27. Kim CJ, Romero R, Kusanovic JP, Yoo W, Dong Z, Topping V, Kim, et al. The frequency, clinical significance, and pathological features of chronic chorioamnionitis: a lesion associated with spontaneous preterm birth. *Mod Pathol*. 2010; 23(7):1000-11.
28. Verma RP, Kaplan C, Southern K, Niwas R, Verma R, Fang H. Placental histopathology in the extremely low birth weight infants. *Fetal Pediatr Pathol*. 2008; 27(2): 53-61.
29. Reilly S, Faye-Petersen OM. Chorioamnionitis and funisitis: their implications for the neonate. *Neoreviews*. 2008; 9: e411.
30. Viscardi RM. Ureaplasma species: role in diseases of prematurity. *Clin Perinatol*. 2010; 37(2): 393-409.

31. Procianoy RS, Silveira RC, Mussi-Pinhata MM, Souza Rugolo LM, Leone CR, de Andrade Lopes JM, et al. Sepsis and neutropenia in very low birth weight infants delivered of mothers with preeclampsia. *J Pediatr*. 2010; 157(3): 434-38.
32. Bhaumik S, Ghosh S, Haldar K, Mitra P, Manna B. Risk of early onset neonatal septicemia in babies born to mothers with pre-eclampsia. *Indian Pediatr*. 2000; 37: 775-79.
33. Suppo de Souza Rugolo LM, Bentlin MR, Petean Trindade CE. Preeclampsia early and late neonatal outcomes. *NeoReviews*. 2012; 13(9): e532-41.
34. Moallem M, Koenig JM. Preeclampsia and neonatal neutropenia. *Neoreviews*. 2009; 10: e454.
35. Fonseca LT, Silveira RC, Procianoy RS. Ureaplasma bacteremia in very low birth weight infants in Brazil. *Pediatr Infect Dis J*. 2011; 30(12): 1052-55.
36. Ferrazzi E, Muggiasca ML, Fabbri E, Fontana P, Castoldi F, Lista G, et al. Assessment of fetal inflammatory syndrome by "classical" markers in the management of preterm labor: a possible lesson from metabolomics and system biology. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012; 25 (S5), 54-61.
37. Romero R, Chaiworapongsa T. Preterm labor, intrauterine infection, and the fetal inflammatory response syndrome. *Neoreviews*. 2002; 3: e73.
38. Amin S, Hongyue W. Histologic chorioamnionitis and acute neurologic impairment in premature infants. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010; 23(10): 1165-71.
39. Cosar H, Ozer E, Topel H, Kahramaner Z, Turkoglu E, Erdemir A, Ozer EA. Neuronal apoptosis in the neonates born to preeclamptic mothers. *The J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013; 26(11): 1443-6.
40. Casciaro A, Arcuri F, Occhini R, Toti MS, De Felice C, Toti P. Expression of placental neurotrophin-3 (NT-3) in physiological pregnancy, preeclampsia and chorioamnionitis. *Clin Med Pathol*. 2009; 2: 9-15.
41. Mwaniki MK, Atieno M, Lawn JE, Newton CR. Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review. *Lancet*. 2012; 379 (9814), 445-52.
42. Habli M, Levine RJ, Qian C, Sibai B. Neonatal outcomes in pregnancies with preeclampsia or gestational hypertension and in normotensive pregnancies that delivered at 35, 36, or 37 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 2007 Oct; 197(4):406.e1-7.
43. Jelin AC, Kaimal AJ, Kuzniewicz M, Little SE, Cheng YW, Caughey AB. Preterm preeclampsia: 32 to 37 weeks gestation. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012 Nov;25(11):2198-201.
44. Basso O, Rasmussen S, Weinberg CR, Wilcox AJ, Irgens LM, Skjaerven R. Trends in fetal and infant survival following preeclampsia. *JAMA*. 2006; 296(11): 1357-62.
45. Suppo de Souza L, Bentlin M, Petean C. Preeclampsia: effect on the fetus and newborn. *Neoreviews*. 2011; 12: e198.
46. Bonanno C, Wapner RJ. Antenatal corticosteroids in the management of preterm birth: are we back where we started?. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2012; 39(1):47-63.
47. Schlapbach LJ, Ersch J, Adams M, Bernet V, Bucher HU, Latal B. Impact of chorioamnionitis and preeclampsia on neurodevelopmental outcome in preterm infants below 32 weeks gestational age. *Acta Paediatr*. 2010; 99(10): 1504-9.
48. Minassian C, Thomas SL, Williams DJ, Campbell O, Smeeth L. Acute maternal infection and risk of pre-eclampsia: a population-based case-control study. *PLoS one*. 2013; 8(9): e73047.
49. Mostajeran F, Arbabi B. Is there any difference between preeclamptic and healthy pregnant women regarding the presence of periopathogenic bacteria in the placenta?. *Int J Prev Med*. 2013; 4(3): 322-6.
50. Asztalos EV, Murphy KE, Hannah ME, Willan AR, Matthews SG, Ohlsson A, et al. Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth study: 2-year outcomes. *Pediatrics*. 2012; 126(5): e1045-55.



CRITERIOS DE RESPUESTA PARA DEFINIR ÉXITO EN LA TERAPIA DE PACIENTES HEMOFÍLICOS LLEVADOS A CIRUGÍA

REVISIÓN AMPLIADA DE LA LITERATURA (RAL)

Claudia Patricia Casas MD*, Jheremy Reyes MD**, Maria Helena Solano MD***, Daniel Espinosa MD****, Virginia Abello MD*****

Resumen

La hemofilia, enfermedad congénita de baja prevalencia en la población general, se clasifica en tipos A y B según su deficiencia sea del factor VIII o IX de la coagulación. Desde hace más de 40 años existen preparados plasmáticos de cada uno de los factores y en la actualidad contamos con derivados recombinantes. Los pacientes que requieren intervenciones quirúrgicas son un reto para los diferentes grupos de manejo, porque el estándar de criterios para definir la respuesta a la terapia no está claro. Se realizó esta revisión ampliada de la literatura con el fin de evaluar cuáles son los criterios de respuesta en las diferentes publicaciones. En las principales bases de datos médicos, se recolectaron y tabularon 61 artículos después de aplicar los criterios de inclusión y exclusión, encontrando que múltiples estudios aplicaban diferentes parámetros para evaluar el sangrado como son los niveles de factor de la coagulación, tromboelastografía, tiempo de generación de trombina, reintervención quirúrgica, duración de la hospitalización y evaluación de dolor, con lo cual concluimos que hay heterogeneidad en los parámetros que aplican los autores en relación con los objetivos principal y secundarios de nuestra revisión.

Palabras clave: hemofilia, cirugía, desenlaces.

EVALUATION OF THERAPEUTIC RESPONSE IN HEMOPHILIC PATIENTS REQUIRING SURGICAL PROCEDURE

Abstract

Hemophilia is an inherited low prevalence disorder among the general population classified as type A or B according to the deficiency of either coagulation factor VIII or IX. Coagulation factors in plasma prepared have been available for more than forty years, counting with recombinant factor products nowadays. Patients requiring surgical interventions are a challenge for treating physicians for the criteria standards of therapeutic response are not yet clear. This extended literature review was conducted to evaluate the therapeutic response criteria described in different publications. Sixty-one articles were retrieved from the main medical data bases and tabulated after applying the inclusion and exclusion criteria. Findings showed that many studies considered various parameters to monitor bleeding, such as, levels of coagulation factor, thromboelastography, thrombin generation time, surgical reintervention, length of hospital stay and level of pain. Thus, we conclude there is heterogeneity in the parameters authors apply regarding the primary and secondary objectives of our review.

Key words: hemophilia, surgery, outcomes

Fecha recibido: noviembre 26 de 2014 - Fecha aceptado: diciembre 12 de 2014

* Hematóloga, Hospital de San José. Instructor Asociado, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

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

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

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

Introducción

La hemofilia es una enfermedad congénita ligada al cromosoma X de baja incidencia en la población general. Se clasifica en tipo A y B dependiendo si el déficit del factor de la coagulación es VIII o IX.^{1,2} La hemofilia A es la más frecuente, se estima que uno de cada 5.000 a 10.000 nacimientos masculinos la padecerá.^{3,4} Presenta unas características clásicas como son sangrado espontáneo o excesiva hemorragia secundaria a un traumatismo accidental o por procedimientos invasivos.^{5,6} El grado de deficiencia del factor se categoriza en leve (5 a 40% de la actividad del factor VIII, tienden a sangrar sólo después de procedimientos quirúrgicos mayores), moderado (1 a 5% de la actividad del factor VIII) y grave (actividad <1%), siendo los últimos sintomáticos por lo regular en forma espontánea^{7,8}; hay correlación directa entre los niveles de factor y la gravedad potencial del sangrado.^{9,10}

Los hemofílicos llevados a procedimientos quirúrgicos electivos o de urgencia, son un reto para los diferentes grupos multidisciplinares.¹¹ Hay gran controversia sobre cuál o cuáles son los parámetros más relevantes para evaluar los pacientes a la hora de definir éxito hemostático.^{12,13} El objetivo de la presente revisión fue valorar los criterios de éxito de respuesta hemostática tenidos en cuenta en los diferentes estudios publicados en la literatura médica mundial.

Metodología

Se realizó un estudio secundario tipo revisión ampliada de la literatura; la búsqueda de la información se basó en los estudios publicados en las bases de datos de PUBMED, Cochrane y LILACS. Se identificarán aquellos en inglés y español con los siguientes términos de búsqueda *hemophilia A, hemophilia B, coagulation disorder, treat, therap, manage, current, traditional, conventional, healthoutcome, Impact, effect, surgery* y *bleeding*. Se usaron los operadores *Booleanos OR* y *AND* en relación con la combinación de términos *MESH*. Se incluyeron estudios experimentales, de cohortes, revisiones sistemáticas de la

literatura y metaanálisis, series de casos y estudios de casos controles.

Se restringió la búsqueda de la literatura a publicaciones de pacientes con diagnóstico de hemofilia tipo A o B, tratamiento, severidad, tipo de manejo y los factores clínicos y paraclínicos que evalúan la respuesta a la terapia de reposición de factores. Se tomó como referencia temporal desde 1970 hasta 2012. Se excluyeron estudios con enfermedades y trastornos de la coagulación diferentes a hemofilia tipo A y B, aquellos cuya publicación primaria no fuera en inglés o español y los relativos a pacientes con hemofilia adquirida (**Figura 1**).

Cada publicación se incluyó en una tabla de evidencia que tenía en cuenta las siguientes variables: fecha de publicación, título, autores, control de sangrado, días promedio de hospitalización, uso de tromboelastografía (TEG), tiempo de generación de trombina (TGT),

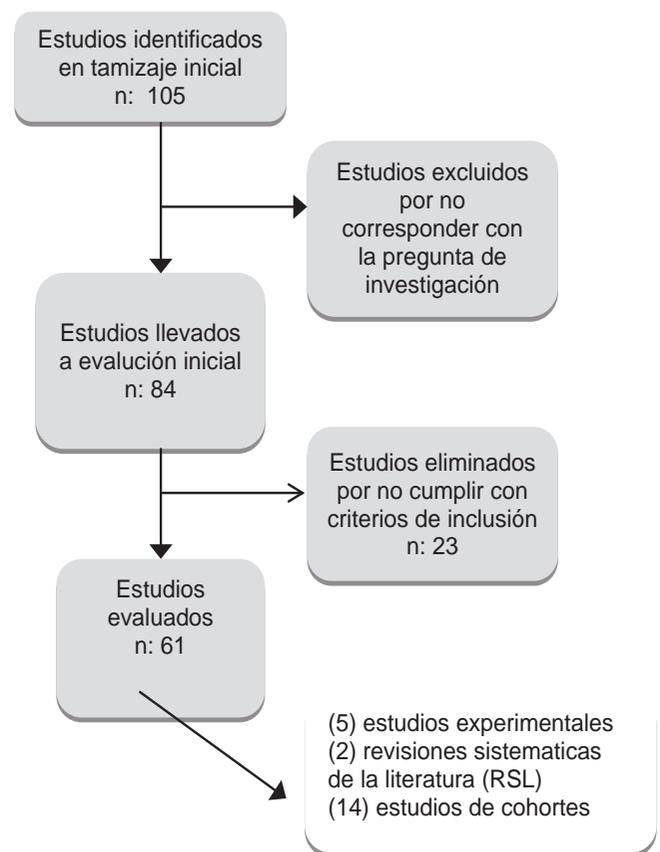


Figura 1. Distribución de los estudios evaluados.

medición de niveles de factor, requerimiento de soporte transfusional, nueva intervención quirúrgica por sangrado, días de aplicación del factor, control del dolor y uso de medidas alternativas para detener el sangrado. Estas variables fueron las categorizadas debido a que son los desenlaces mencionados en los diferentes estudios.

Resultados

Se encontraron ciento cinco estudios, de los cuales sesenta y uno cumplían con los criterios de inclusión, cinco experimentales, dos revisiones sistemáticas, catorce de cohortes y cuarenta de series de casos. Se realizó una matriz para la clasificación y categorización y se llevó a cabo el análisis en forma independiente por los investigadores.

Se encontró que la mayoría de los estudios reportan niveles de éxito elevados considerados como excelente y bueno¹⁴⁻¹⁶, (88%). Sin embargo, algunos postularon la medición protocolizada de niveles de factores en sangre^{17,18} así como sus propiedades farmacocinéticas, como punto de corte para determinar el éxito o fracaso del control hemostático (**Figura 2**).^{19,20}

VARIABLES COMO TGE (tromboelastografía) y TGT (tiempo de generación de trombina) se mencionaron como desenlace en 3%^{21,22} y 1%²³ respectivamente. La dosis de factor usado, se informó en 54%.^{24,25} Uno de los parámetros como fue la medición y control del

dolor se reportó en 6%^{26,27}, esta variable tiene impacto en la calidad de vida, control de síntomas y la calidad integral de la atención.^{28,29} Por último 9% informan requerimiento de soporte transfusional.³⁰⁻³² Medidas implementadas como la administración de pegamento de fibrina^{33,34}, fibrinolíticos como el ácido tranexámico^{35,36} y el ácido epsilon-aminocaproico^{37,38}, también fueron valorados en varias investigaciones.

Discusión

La hemofilia se encuentra dentro de las enfermedades calificadas como huérfanas³⁹, dada su baja prevalencia.⁴⁰⁻⁴² La expectativa de vida de los pacientes a principio del siglo XX se limitaba a la edad pediátrica.^{43,44} Después con el advenimiento de los crioprecipitados mejoró la supervivencia⁴⁵⁻⁴⁷ pero la aparición de infecciones por VIH y hepatitis conllevó a un deterioro en estos parámetros.^{48,49} El desarrollo de nuevos avances para mejorar el perfil de seguridad de los productos, permitió mejoría de los desenlaces.⁵⁰⁻⁵²

En la actualidad se dispone de un mayor número de productos para el manejo de esta condición, con un perfil de seguridad y eficacia clínica.^{53,54} El cambio de manejar los eventos a tener la disponibilidad de profilaxis ya sea primaria, secundaria o terciaria, ha llevado a mejoría en cuanto a artropatía^{55,56}, calidad de vida e impacto en cambios en los indicadores de ausencia escolar o laboral y acceso a procedimientos quirúrgicos.^{57,58}

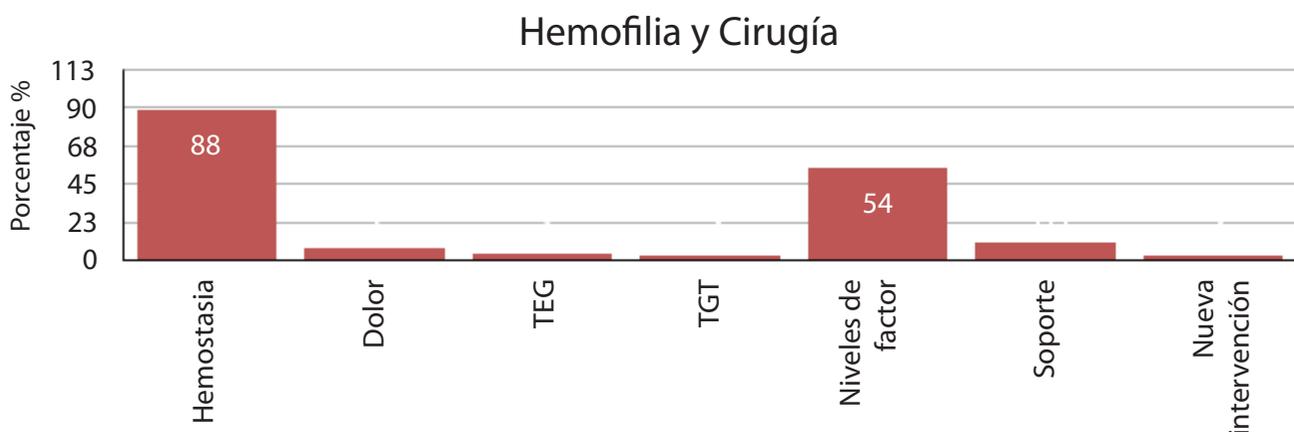


Figura 2. Desenlaces evaluados.

El desarrollo de la investigación en este grupo poblacional tiene condiciones especiales ya que el número de pacientes es limitado, el estudio en pediatría tiene implicaciones éticas que pueden disminuir la muestra.⁵⁹ Hoy existen adelantos desde el punto de vista de investigación, en los que el rigor investigativo, metodológico y las exigencias de las autoridades sanitarias para la aprobación de nuevos medicamentos ha aumentado en los estándares de investigación.^{60,61}

Luego de la búsqueda y análisis de la información se evidencia un vacío en lo relacionado con la estandarización y cuantificación de los procedimientos de monitoreo, pautas globales para las diferentes poblaciones de pacientes en condición de hemofilia, protocolos de tratamiento de complicaciones y falta de claridad en los determinantes de control hemostático.

Hoy día el plan de manejo de los pacientes con hemofilia es un conjunto que incluye la educación del paciente y su familia, la clasificación en los distintos grupos de acuerdo con los niveles del factor, las complicaciones infecciosas y el desarrollo de inhibidores. Hay gran expectativa acerca de nuevos tratamientos como la inmunomodulación y la terapia génica, pero aun factores como los criterios de respuesta a cada una de las terapias no están estandarizados.

La revisión realizada evaluó los diversos criterios de respuesta usados en una muestra representativa de estudios clínicos, en los que se incluyen pacientes en condición de hemofilia llevados a procedimientos quirúrgicos. Se evidencia la necesidad de investigar más a fondo los factores que intervienen en el control del sangrado después de someter a un paciente hemofílico a una cirugía. Falta estandarizar los lineamientos que deben tener en cuenta y por tanto es necesario realizar más investigaciones al respecto.

Conclusiones

Existe una marcada heterogeneidad en relación con la estandarización y cuantificación de los procedimientos de monitoreo, tanto clínicos como de laboratorio, pautas globales para las diferentes subpoblaciones de pacientes en condición de hemofilia, protocolos de tratamiento de complicaciones y falta de claridad en

los determinantes de control hemostático. Se considera además el logro de encontrar múltiples procesos que deben estandarizarse y evaluarse por separado con la evidencia disponible a la actualidad, más aun al tener la posibilidad de aportar evidencia con proyectos de investigación de alta calidad que impacten en el futuro de las determinaciones que se tomen en relación con el paciente en condición de hemofilia que sea intervenido quirúrgicamente.

Como no es claro aún si son de mayor relevancia los criterios clínicos vs. los paraclínicos en relación con la toma de decisiones cuando se plantea la posibilidad de control hemostático o éxito hemostático en el paciente hemofílico que es llevado a un procedimiento quirúrgico, se requieren más estudios al respecto.

Referencias

1. Aledort LM. History of haemophilia. *Haemophilia*. 2007 Dec;13 Suppl 5:1-2.
2. Oldenburg J, Dolan G, Lemm G. Haemophilia care then, now and in the future. *Haemophilia*. 2009 Jan; 15 Suppl 1:2-7.
3. Stachnik J. Hemophilia: Etiology, complications, and current options in management. *Clin Pharm*. 2010; 45.
4. Wong T, Recht M. Current options and new developments in the treatment of haemophilia. *Drugs*. 2011 Feb; 71(3):305-20.
5. Lee CA. The best of times, the worst of times: a story of haemophilia. *Clin Med*. 2009 Oct; 9(5):453-8.
6. Evatt BL. The tragic history of AIDS in the hemophilia population. 1982-1984. *J Thromb Haemost*. 2006 Nov; 4(11):2295-301.
7. Mannucci PM. AIDS, hepatitis and hemophilia in the 1980s: memoirs from an insider. *J Thromb Haemost*. 2003 Oct;1(10):2065-9
8. Chorba TL, Holman RC, Strine TW, Clarke MJ, Evatt BL. Changes in longevity and causes of death among persons with hemophilia A. *Am J Hematol*. 1994 Feb;45(2):112-21
9. Mannucci PM, Tuddenham EG. The hemophilias from royal genes to gene therapy. *N Engl J Med*. 2001 Jun 7; 344(23):1773-9.
10. Rodriguez-Merchan EC. Local fibrin glue and chitosan-based dressings in haemophilia surgery. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2012 Sep; 23(6):473-6.
11. Aznar JA, Marco A, Jiménez-Yuste V, et al. Is on-demand treatment effective in patients with severe haemophilia?. *Haemophilia*. 2012 Sep;18(5):738-42.
12. Eckhardt CL, Mauser-Bunschoten EP, Peters M, Leebeek FW, et al. Inhibitor incidence after intensive FVIII replacement for surgery in mild and moderate haemophilia A: a prospective national study in the Netherlands. *Br J Haematol*. 2012 Jun; 157(6):747-52.
13. Batorova A, Holme P, Gringeri A, Richards M, Hermans C, Altisent C, et al. Continuous infusion in haemophilia: current practice in Europe. *Haemophilia*. 2012 Sep; 18(5):753-9.
14. Pérez-Garrido R, Alonso N, Jiménez-Yuste V et al. Efficacy of factor IX Grifols® in surgery: experience of an international multicenter retrospective study. *Haemophilia*. 2012 Sep; 18(5):e372-3.
15. Holmström M, Tran HT, Holme PA. Combined treatment with APCC (FEIBA®) and tranexamic acid in patients with haemophilia A with inhibitors and in patients with acquired haemophilia A--a two-centre experience. *Haemophilia*. 2012 Jul; 18(4):544-9.
16. Coppola A, Franchini M, Makris M, Santagostino E, et al. Thrombotic adverse events to coagulation factor concentrates for treatment of patients with haemo-

- philia and von Willebrand disease: a systematic review of prospective studies. *Haemophilia*. 2012 May;18(3):e173-87.
17. Berntorp E, Astermark J, Baghaei F, et al. Treatment of haemophilia A and B and von Willebrand's disease: summary and conclusions of a systematic review as part of a Swedish health-technology assessment. *Haemophilia*. 2012 Mar; 18(2):158-65.
 18. Zulfikar B, Aydogan G, Salcioglu Z, Oner AF, Kavakli K, et al. Efficacy of FEI-BA for acute bleeding and surgical haemostasis in haemophilia A patients with inhibitors: a multicentre registry in Turkey. *Haemophilia*. 2012 May; 18(3):383-91.
 19. Eckhardt CL, van der Bom JG, van der Naald M, et al. Surgery and inhibitor development in hemophilia A: a systematic review. *J Thromb Haemost*. 2011 Oct; 9(10):1948-58.
 20. Rossi M, Jayaram R, Sayeed R. Do patients with haemophilia undergoing cardiac surgery have good surgical outcomes?. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2011 Sep; 13(3):320-31.
 21. Mauser-Bunschoten EP, Kleine Budde I, Lopaciuk S, Koopman MM, et al. An ultrapure plasma-derived monoclonal antibody-purified factor IX concentrate (Nonafact®), results of phase III and IV clinical studies. *Haemophilia*. 2011 May; 17(3):439-45.
 22. Oldenburg J, Goudemand J, Valentino L, et al. Postauthorization safety surveillance of ADVATE [antihemophilic factor (recombinant), plasma/albumin-free method] demonstrates efficacy, safety and low-risk for immunogenicity in routine clinical practice. *Haemophilia*. 2010 Nov; 16(6):866-77.
 23. Windyga J, Rusen L, Gruppo R, et al. BDDrFVIII (Moroctocog alfa [AF-CC]) for surgical haemostasis in patients with haemophilia A: results of a pivotal study. *Haemophilia*. 2010 Sep 1; 16(5):731-9.
 24. Martinowitz U, Luboshitz J, Bashari D, et al. Stability, efficacy, and safety of continuously infused sucrose-formulated recombinant factor VIII (rFVIII-FS) during surgery in patients with severe haemophilia. *Haemophilia*. 2009 May; 15(3):676-85.
 25. Giangrande PL, Wilde JT, Madan B, et al. Consensus protocol for the use of recombinant activated factor VII [eptacog alfa (activated); NovoSeven] in elective orthopaedic surgery in hemophilic patients with inhibitors. *Haemophilia*. 2009 Mar; 15(2):501-8.
 26. Négrier C, Shapiro A, Berntorp E, et al. Surgical evaluation of a recombinant factor VIII prepared using a plasma/albumin-free method: efficacy and safety of Advate in previously treated patients. *Thromb Haemost*. 2008 Aug; 100(2):217-23.
 27. Schwarz KB, Zellos A, Stamato L, et al. Percutaneous liver biopsy in hemophilic children with chronic hepatitis C virus infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008 Apr; 46(4):423-8.
 28. Miles J, Rodríguez-Merchán EC, Goddard NJ. The impact of haemophilia on the success of total hip arthroplasty. *Haemophilia*. 2008 Jan; 14(1):81-4.
 29. Correa ME, Annicchino-Bizzacchi JM, Jorge J Jr, et al. Clinical impact of oral health indexes in dental extraction of hemophilic patients. *J Oral Maxillofac Surg*. 2006 May; 64(5):785-8.
 30. Franchini M, Rossetti G, Tagliaferri A, et al. Dental procedures in adult patients with hereditary bleeding disorders: 10 years experience in three Italian Hemophilia Centers. *Haemophilia*. 2005 Sep; 11(5):504-9.
 31. Türkmen C, Zulfikar B, Taşer O, et al. Radiosynovectomy in hemophilic synovitis: correlation of therapeutic response and blood-pool changes. *Cancer Biother Radiopharm*. 2005 Jun; 20(3):363-70.
 32. Soroa VE, del Huerto Velázquez Espeche M, Giannone C, et al. Effects of radiosynovectomy with p-32 colloid therapy in hemophilia and rheumatoid arthritis. *Cancer Biother Radiopharm*. 2005 Jun; 20(3):344-8.
 33. Lee AP, Boyle CA, Savidge GF, Fiske J. Effectiveness in controlling haemorrhage after dental scaling in people with haemophilia by using tranexamic acid mouthwash. *Br Dent J*. 2005 Jan 8; 198(1):33-8.
 34. Karaman MI, Zulfikar B, Caskurlu T, Ergenekon E. Circumcision in hemophilia: a cost-effective method using a novel device. *J Pediatr Surg*. 2004 Oct; 39(10):1562-4.
 35. Stieltjes N, Altisent C, Auerswald G, et al. Continuous infusion of B-domain deleted recombinant factor VIII (ReFacto) in patients with haemophilia A undergoing surgery: clinical experience. *Haemophilia*. 2004 Sep; 10(5):452-8.
 36. Rodríguez-Merchan EC, Wiedel JD, Wallny T, et al. Elective orthopaedic surgery for inhibitor patients. *Haemophilia*. 2003 Sep; 9(5):625-31.
 37. Hoots WK, Leissing C, Stabler S, et al. Continuous intravenous infusion of a plasma-derived factor IX concentrate (Mononine) in haemophilia B. *Haemophilia*. 2003 Mar; 9(2):164-72.
 38. Giangrande PL; KOGENATE Bayer Study Group. Safety and efficacy of KOGENATE Bayer in previously untreated patients (PUPs) and minimally treated patients (MTPs). *Haemophilia*. 2002 Mar; 8 Suppl 2:19-22.
 39. Ragni MV, Pasi KJ, White GC, Giangrande PL, et al. Use of recombinant factor IX in subjects with haemophilia B undergoing surgery. *Haemophilia*. 2002 Mar; 8(2):91-7.
 40. Smith OP. Recombinant factor VIIa in the management of surgery and acute bleeding episodes in children with haemophilia and high-responding inhibitors. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2002; 32 Suppl 1:22-5.
 41. Scharrer I, Brackmann HH, Sultan Y, et al. Efficacy of a sucrose-formulated recombinant factor VIII used for 22 surgical procedures in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2000 Nov; 6(6):614-8.
 42. MacKinlay N, Taper J, Renisson F, et al. Cardiac surgery and catheterization in patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2000 Mar;6(2):84-8.
 43. Bollard CM, Teague LR, Berry EW, Ockelford PA. The use of central venous catheters (portacaths) in children with haemophilia. *Haemophilia*. 2000 Mar;6(2):66-70.
 44. Tagariello G, Davoli PG, Gajo GB, et al. Safety and efficacy of high-purity concentrates in hemophilic patients undergoing surgery by continuous infusion. *Haemophilia*. 1999 Nov; 5(6):426-30.
 45. Scharrer I. Recombinant factor VIIa for patients with inhibitors to factor VIII or IX or factor VII deficiency. *Haemophilia*. 1999 Jul; 5(4):253-9.
 46. Rochat C, McFadyen ML, Schwyzer R, et al. Continuous infusion of intermediate-purity factor VIII in haemophilia A patients undergoing elective surgery. *Haemophilia*. 1999 May; 5(3):181-6.
 47. Shapiro AD, Gilchrist GS, Hoots WK, et al. Prospective, randomised trial of two doses of rFVIIa (NovoSeven) in haemophilia patients with inhibitors undergoing surgery. *Thromb Haemost*. 1998 Nov; 80(5):773-8.
 48. Négrier C, Menart C, Attali O, et al. Evaluation of coagulation equilibrium at baseline and during factor VIII and factor IX replacement in hemophiliacs. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1998 Mar; 9 Suppl 1:S135-41.
 49. Santagostino E, Gringeri A, Muça-Perja M, et al. A prospective clinical trial of implantable central venous access in children with haemophilia. *Br J Haematol*. 1998 Sep; 102(5):1224-8.
 50. F Gordon, P Mistry, C Sabin, and C Lee. Outcome of orthotopic liver transplantation in patients with haemophilia. *Gut*. May 1998; 42(5): 744-9.
 51. Djulbegovic B, Marasa M, Pesto A, et al. Safety and efficacy of purified factor IX concentrate and antifibrinolytic agents for dental extractions in hemophilia B. *Am J Hematol*. 1996 Feb; 51(2):168-70.
 52. Waly NG. Local antifibrinolytic treatment with tranexamic acid in hemophilic children undergoing dental extractions. *Egypt Dent J*. 1995 Jan;41(1):961-8.
 53. Pearce MS, Smith MA, Savidge GF. Supramalleolar tibial osteotomy for hemophilic arthropathy of the ankle. *J Bone Joint Surg Br*. 1994 Nov; 76(6):947-50.
 54. Santagostino E, Mannucci PM, Gringeri A, et al. Markers of hypercoagulability in patients with hemophilia B given repeated, large doses of factor IX concentrates during and after surgery. *Thromb Haemost*. 1994 Jun; 71(6):737-40.
 55. Goldsmith JC, Kasper CK, Blatt PM, et al. Coagulation factor IX: successful surgical experience with a purified factor IX concentrate. *Am J Hematol*. 1992 Jul;40(3):210-5.
 56. Erken EH. Radiocolloids in the management of hemophilic arthropathy in children and adolescents. *Clin Orthop Relat Res*. 1991 Mar; (264):129-35.
 57. Forbes CD, Barr RD, Reid G, Thomson C, et al. Tranexamic acid in control of haemorrhage after dental extraction in haemophilia and Christmas disease. *Br Med J*. 1972; 2(5809): 311-3.
 58. Simpson E, Lin Y, Stanworth S, et al. Recombinant factor VIIa for the prevention and treatment of bleeding in patients without haemophilia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Mar 14;3: CD005011.
 59. Scharrer I. Recombinant factor VIIa for patients with inhibitors to factor VIII or IX or factor VII deficiency. *Haemophilia*. 1999 Jul; 5(4):253-9.
 60. Négrier C, Menart C, Attali O, et al. Evaluation of coagulation equilibrium at baseline and during factor VIII and factor IX replacement in hemophiliacs. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1998 Mar; 9 Suppl 1:S135-41.
 61. Shapiro AD, Gilchrist GS, Hoots WK, et al. Prospective, randomised trial of two doses of rFVIIa (NovoSeven) in haemophilia patients with inhibitors undergoing surgery. *Thromb Haemost*. 1998 Nov; 80(5):773-8.

ENFOQUE DIAGNÓSTICO DE LA HEMATURIA EN PEDIATRÍA

Helen Preciado MD*, Natalia Cáceres MD**, Carlos Beltrán MD**, Héctor Ortiz MD**

Resumen

La hematuria es un hallazgo clínico observado por el paciente o un familiar cuando es macroscópica o bien incidental en un parcial de orina rutinario. La prevalencia es baja pero el enfoque diagnóstico al cual está enfrentado el clínico es amplio. La hematuria indica enfermedad, lesión o malformación del tracto urinario, por ello el médico general y el pediatra deben estar en capacidad de determinar a tiempo algunas de las causas con pronóstico grave o diagnóstico complejo que requieren la remisión al nefrólogo pediatra. Se hace énfasis en diferenciar si es o no de origen glomerular, adoptando un algoritmo de enfoque diagnóstico que orienta al clínico. Se realizó una búsqueda limitada de 2001-2014 en las principales bases de datos en inglés y español encontrando revisiones de la literatura, consensos de expertos y guías de práctica clínica basadas en la opinión de pediatras, nefrólogos y urólogos pediatras, así como de radiólogos que ofrecen una aproximación real a la imagenología. Está dirigida a personal de la salud, médicos generales y pediatras quienes enfrentan a diario esta condición clínica.

Palabras clave: hematuria, microscópica, macroscópica, glomerular, no glomerular.

DIAGNOSTIC APPROACH TO A CHILD WITH HEMATURIA

Abstract

Hematuria is a clinical finding observed by the patient or a relative if it is macroscopic, or is an incidental finding in a routine urinalysis. Prevalence rate is low but the range of differential diagnoses faced by the physician is broad. Hematuria indicates disease, lesion or malformation of the urinary tract, thus the general practitioner and the pediatrician must be capable to determine the etiologies that have a poor prognosis or are difficult to diagnose which require prompt referral to a pediatric nephrologist. We emphasize on the development of a diagnostic algorithm to help the physician distinguish glomerular from non-glomerular hematuria. A limited search from 2001-2014 was conducted in the major data bases in English and Spanish finding literature reviews, expert consensus and clinical practice guidelines based on the opinion of pediatricians, and pediatric nephrologists and urologists, as well as radiologists who offer a real approach to imaging. It is oriented toward health care providers, general practitioners and pediatricians who face this clinical condition in their daily practice.

Key words: hematuria, microscopic, macroscopic, glomerular, non-glomerular

Introducción

La hematuria indica enfermedad, lesión o malformación del tracto urinario. Es el hallazgo clínico más frecuente dentro de la patología genitourinaria después de la infección. La incidencia de la variante microscópica entre los niños de edad escolar oscila entre 0,4 y 2%. Pese a ello, en algunos casos es una manifestación de enfermedad grave.^{1,2}

Hay una larga lista de causas de hematuria, la mayoría de las cuales son benignas, en especial cuando es aislada, microscópica y asintomática. El dilema que enfrenta el clínico es identificar la causada por una enfermedad significativa. El hecho de realizar un adecuado enfoque diagnóstico permite al clínico orientar la sintomatología y así tener clara la situación que amerita la remisión oportuna al nefrólogo pediatra.

Justificación

La hematuria es un hallazgo frecuente en los niños. Como se ilustra en dos grandes estudios poblacionales, de 3 a 4% en edad escolar entre 6 y 15 años tenía una tira reactiva positiva para sangre en una sola muestra de orina.²

Varios estudios poblacionales de niños en edad escolar han demostrado que la tasa de prevalencia de la microscópica detectada en una sola muestra de orina es de 3 a 4%, lo que corresponde a 1% o menos con dos o más muestras positivas, de los cuales sólo un tercio tiene hematuria persistente, definida como una repetición de la prueba positiva después de seis meses. La combinación con proteinuria es menos común, cuya prevalencia es menor del 0,7% en niños en edad escolar en una sola muestra de orina.^{2,3}

La detección por parte de la familia de sangre en la orina (macroscópica) es motivo de inquietud y angustia que conlleva consulta inmediata y en diversas ocasiones a acudir al servicio de urgencias. Sin embargo, no es la forma de presentación usual. Con frecuencia se trata de niños en los que no existen alteraciones detectables a simple vista en la orina y que el examen con una tira reactiva (multistix) evidencia la presencia de

sangre (microscópica). Lo anterior es una diferencia básica porque gran parte de los niños que consultan por hematuria macroscópica requerirán ingreso, mientras un buen porcentaje de los que la presentan microscópica serán tratados en forma ambulatoria.⁴

La clave del manejo en urgencias radica en diferenciar la hematuria glomerular de la no glomerular y determinar la etiología, pronóstico y posibilidades terapéuticas. Esto exige al pediatra a realizar una correcta valoración inicial, diferenciando aquellas situaciones que por su carácter benigno no precisan de exploraciones agresivas, de otras que exigirán un estudio más completo y su derivación al nefrólogo pediatra.

Materiales y métodos

La guía de práctica clínica del enfoque diagnóstico de la hematuria en pediatría se basa en la adopción y adaptación de guías en inglés a nivel internacional y algunas en español que permiten el enfoque adecuado de ésta sintomatología que aunque poco común, exige una adecuada orientación clínica. Se definió la estrategia *PICO* para realizar la búsqueda de la literatura. *Población*: pacientes que acuden a urgencias o consulta externa con cuadro de hematuria. *Intervención*: realizar diagnóstico imagenológico. *Comparador*: llegar a un diagnóstico clínico. *Desenlaces*: tratamiento oportuno y/o remisión al nefrólogo pediatra. Para ello se realizó una búsqueda basada en términos definidos en descriptores en ciencias de la salud (*DECS*) y *Medical subject headings (MESH)*. La búsqueda se limita a 2001-2014 en bases de datos en inglés que además puedan ofrecer guías de práctica clínica a nivel mundial como *Dynamed* y otros artículos relacionados en *PUBMED* y *OVID*. Se utilizó la revisión de *UptoDate*, así como guías y datos en español en la base de datos *LILACS* y *SCIELO*. Dentro de los consensos y guías de relevancia clínica para el grupo se revisaron 40 documentos, de ellos cinco cumplían los criterios de elegibilidad, dentro de los cuales se encuentran el consenso de evaluación de la hematuria del grupo de nefrología pediátrica de la India de 2006, así como también las guías de la sociedad japonesa de nefrología pediátrica y urología 2008. Para la adopción de recomendaciones imagenológicas el grupo investigador

se basó en las del Colegio Americano de Radiología año 2012 en el estudio de la hematuria en el paciente pediátrico. Para su recopilación se usó el método *Delphi*, basado en la opinión de expertos, que la clasifica como *por lo regular no apropiada* con una valoración de 1 a 3, *puede ser apropiada* de 4 a 6 y *usualmente apropiada* de 7 a 9.

Población: la guía está dirigida al profesional de la salud en general y a médicos y pediatras en particular que atienden al lactante menor o mayor, preescolar, escolar y adolescente que acuden a urgencias o consulta externa por hallazgo de hematuria ya sea micro o macroscópica.

Aspectos clínicos centrales

Los pediatras se enfrentan con frecuencia a la presencia de hematuria. La incidencia en niños se estima en 0,13%. En más de la mitad de los casos (56%) se debe a una causa fácil de identificar.⁵ La microscópica asintomática es diez veces más frecuente que la macroscópica. Muchos casos de la primera son transitorios y ante repetidas evaluaciones la prevalencia disminuye a menos del 0,5%. Si hay hematuria y proteinuria puede coexistir una enfermedad renal significativa.^{1,2}

Los niños consultan por hematuria macroscópica, síntomas urinarios, como hallazgo incidental de hematuria microscópica o bien es un descubrimiento inadvertido durante un análisis rutinario de orina. La forma macroscópica la refieren por el color tipo “*Coca-Cola*”. Una pequeña cantidad de sangre (1 ml en 1.000 ml de orina) es suficiente para hacer que luzca de color rojo. La reacción positiva en el análisis exige examen microscópico para confirmar la presencia de glóbulos rojos.

La tira reactiva utiliza la actividad pseudoperoxidasa de la hemoglobina (o mioglobina) para catalizar una reacción entre peróxido de hidrógeno y el cromógeno tetrametilbenzidina, para producir una oxidación del cromógeno que tiene un color verde-azul. Es importante sumergir brevemente la tira en la orina y leerla en el tiempo recomendado (por lo general un minuto).⁶

Tiene una sensibilidad de 100% y una especificidad de 99%.⁷

La confirmación de la hematuria microscópica por el examen de la orina requiere la identificación de más de cinco glóbulos rojos.^{2,8} Se hace mediante la centrifugación de 10 ml de una muestra de orina fresca a 2.000 rpm durante 5 minutos decantando el sobrenadante para volver a suspender el sedimento en los 0,5 ml restantes. El sedimento es examinado por microscopía de gran aumento, contando los eritrocitos en veinte campos y el promedio se reporta. En ausencia de hematuria macroscópica, el hallazgo persistente de hematuria en al menos dos de los tres análisis de orina realizados durante dos a tres semanas garantiza mayor evaluación.^{9,10}

El resultado positivo de la tira reactiva y la ausencia de glóbulos rojos y cilindros hemáticos en la orina sugieren hemoglobinuria o mioglobinuria. Una prueba simple consiste en centrifugar una muestra de orina fresca y evaluar el color del sobrenadante; en hemoglobinuria este será de color rosa claro con depósitos mínimos o inexistentes. La ausencia de hemoglobina, glóbulos rojos o mioglobina debe motivar la búsqueda de otras causas de orina de color rojo ya que varias sustancias pueden alterar la coloración de la orina.¹¹

Causas de hematuria

Puede ser de origen glomerular o no. La historia detallada, el examen físico completo y los exámenes de laboratorio pertinentes son indispensables para su evaluación. En casos confirmados el siguiente paso es la localización de su origen. La historia de edema periorbitario matutino, oliguria, orina de color oscuro y la presencia de edema y/o hipertensión en el examen, sugieren una causa glomerular. Además, esta es indolora y con frecuencia muestra glóbulos rojos y células dismórficas.¹²⁻¹⁴

La identificación de hematíes dismórficos se hace en microscopía de luz previa tinción de Wright o en microscopía de contraste. Si al examinar cien glóbulos rojos más del 20% son dismórficos se piensa en origen glomerular, con una sensibilidad de 96% y especificidad de 93%.^{12,15,16} Es un marcador bastan-

te específico para glomerulonefritis.¹⁷ La proteinuria puede estar presente independiente de la causa del sangrado, pero por lo general no excede 2+(100 mg/dl). La combinación de hematuria y proteinuria (>100 mg/dl) indica una enfermedad renal significativa de origen glomerular. La cantidad de proteína excretada se evalúa bien por la determinación de la relación de proteína/creatinina en una muestra de orina aislada o por la cuantificación en muestra de 24 horas.

Hematuria glomerular

La causa más común de hematuria glomerular macroscópica en los niños es la glomerulonefritis posinfecciosa. Al interrogatorio se debe indagar sobre historia de cefalea, vómito, visión borrosa, alteración del sensorio o convulsiones. La ocurrencia de faringitis o infección cutánea dentro de las últimas dos a cuatro semanas sugiere glomerulonefritis posestreptocócica. La historia de artralgias, erupciones en la piel y fiebre prolongada en adolescentes hace pensar en un trastorno autoinmune. La palidez (anemia) no se explica solo por hematuria por lo cual deben estudiarse otras condiciones como lupus eritematoso sistémico. Las erupciones cutáneas y la artritis pueden ocurrir tanto en la púrpura de Henoch Schönlein como en lupus eritematoso sistémico. Por tanto se deben realizar parcial de orina, cultivo, hemograma completo, anticuerpos antiestreptolisina O, nitrógeno proteico, creatinina, electrolitos y siempre que sea posible, niveles de complemento (C₃). Si estas investigaciones son indicativas de una reciente infección por estreptococo se tratará de una glomerulonefritis, pero cuando son negativas y no hay resolución de síntomas, el diagnóstico será presuntivo de glomerulonefritis posinfecciosa. Varias bacterias y virus han sido implicados como etiología. Cuando cursa con bajos niveles de C₃ se hará nueva determinación después de doce semanas para asegurar que han vuelto a la normalidad. Si las características de la nefritis persisten o el diagnóstico no está claro, el paciente debe remitirse al nefrólogo pediátrico.¹⁴

Aunque no siempre es necesaria la biopsia en los niños con nefritis aguda, se recomienda cuando aparece

insuficiencia renal grave o progresiva, proteinuria en rango nefrótico, hematuria macroscópica o hipertensión persistente por más de cuatro semanas. El síndrome nefrótico agudo asociado con características sistémicas e hipocomplementemia persistente por más de doce semanas también puede requerir biopsia.¹⁸ Muchos pacientes con glomerulonefritis posinfecciosa pueden mostrar hematuria microscópica persistente durante dos años.

La glomerulonefritis rápidamente progresiva se presenta con síntomas y signos similares a la posinfecciosa, pero los estudios de laboratorio muestran insuficiencia renal progresiva. En estos casos se requiere la atención urgente de un nefrólogo pediátrico, ya que un diagnóstico precoz mediante biopsia y tratamiento inmunosupresor agresivo puede prevenir la progresión de la enfermedad renal.¹⁴ La hematuria microscópica también se puede observar en 20% de los niños con síndrome nefrótico por enfermedad renal de cambios mínimos y en ocasiones ser recurrente.

Al resolver el cuadro clínico puede ocurrir hematuria microscópica entre los episodios de hematuria macroscópica, caso en el cual hay que sospechar nefropatía IgA o síndrome de Alport que deben aclararse mediante la demostración de depósitos mesangiales de IgA.¹⁹ Otras condiciones que cursan con hematuria y requieren biopsia renal para el diagnóstico son glomerulonefritis crescéntica, nefritis lúpica, hematuria benigna familiar, síndrome de Alport, nefritis intersticial, glomerulonefritis membranoproliferativa o focal, glomeruloesclerosis segmentaria y enfermedad de Goodpasture. La hematuria familiar o hereditaria puede ser benigna no progresiva o progresiva (síndrome de Alport). Este último se caracteriza por hematuria microscópica recurrente o persistente, alta frecuencia de insuficiencia renal progresiva y pérdida de la audición neurosensorial con defectos oftalmológicos (catarata). El diagnóstico se confirma en la biopsia renal. La historia familiar debe incluir preguntas acerca de la hematuria, insuficiencia renal, pérdida de la audición o defectos visuales, nefrolitiasis y diátesis hemorrágica en familiares de primer grado.¹⁹

La hematuria no glomerular

Las causas comunes de hematuria no glomerular son la infección del tracto urinario y nefrolitiasis. La cistitis hematúrica sugiere infección del tracto urinario superior. Tanto la infección como la litiasis pueden causar dolor (en el flanco o abdominal). Otros síntomas son disuria, frecuencia, urgencia y posibilidad de fiebre. Cuando la hematuria ocurre en la iniciación o la terminación de la micción, su origen es uretra o vejiga. El crecimiento bacteriano en el cultivo indica infección, requiere tratamiento antibiótico y posterior evaluación radiológica por la posibilidad de obstrucción, reflujo vesicoureteral, enfermedad quística y otras anomalías.²⁰

Los antecedentes familiares de cálculos renales o cólicos con hematuria sugieren su presencia. La exploración para cálculos incluye radiografía simple y ecografía de riñones, uréteres y vejiga. Cuando la sospecha clínica es alta y no se visualizan con los estudios mencionados, la tomografía computarizada helicoidal es la modalidad de imagen de elección. La muestra de orina debe enviarse para determinar la relación calcio/creatinina. Si el resultado es anormal debe recolectarse la orina de 24 horas para confirmar el diagnóstico de hipercalciuria, excepto en niños muy pequeños por la dificultad de hacerlo. La hipercalciuria se sospecha cuando la relación calcio/creatinina de orina al azar es mayor de la esperada para la edad (<7 meses: 0,8; 7 a 18 meses: 0,6; 19 meses a 6 años: 0,4; > 6 años: 0,2) y se confirma si en la recolección de 24 horas el calcio es alto (>4 mg/k). La hipercalciuria puede causar hematuria recurrente macro o microscópica como resultado de la irritación del epitelio de la vejiga por microcálculos. Los niños con hipercalciuria idiopática tienen aumentada la excreción urinaria de calcio y cursan con hematuria, incluso en ausencia de cálculos en los estudios de imagen. Algunos de estos niños no desarrollan urolitiasis. La hipercalciuria también puede ocurrir en estados como hiperparatiroidismo, inmovilización prolongada e intoxicación por vitamina D. El ácido úrico urinario se investiga si no hay otra causa de hematuria. Los trastornos hemorrágicos y los defectos de la coagulación pueden presentarse también

como hematuria micro o macroscópica, como sucede en hemofilia clásica y en algunos casos de enfermedad de von Willebrand puede ser la primera manifestación.²⁰ La presencia de masa abdominal sugerirá un tumor, hidronefrosis o enfermedad renal poliquística. La neoplasia maligna más común en la infancia es el tumor Wilms.

Causas raras

Hay causas inusuales de hematuria transitoria como trauma, ejercicio extenuante, infecciones, medicamentos, toxinas o la menstruación. Está relacionada con el trastorno de base y desaparece una vez que se resuelve la enfermedad primaria. Ocurre en 3 a 7% en casos de enfermedad de células falciformes debido a necrosis papilar renal. El diagnóstico se sospecha debido a las características clínicas y se confirma con la electroforesis de hemoglobina. En las mujeres jóvenes con hematuria recurrente, es importante preguntar acerca de un historial de abuso o inserción de un cuerpo extraño vaginal.

Desenlaces previstos

El estudio adecuado y correcto de la historia elevará la detección de trastornos relacionados, aumentará los diagnósticos tempranos con intervenciones basadas en la evidencia y será mayor al conocimiento del personal de salud sobre el impacto que tiene la remisión temprana a nefrología pediátrica.

Preguntas y recomendaciones

¿Qué puede causar orina roja sin hematuria?

Recomendación: los expertos así como el grupo desarrollador de la guía sugieren como punto de buena práctica clínica la identificación de causas de orina oscura sin hematuria las siguientes según la coloración:

Orina roja: células rojas, hemoglobina libre, mioglobina, uratos, medicamentos como cloroquina, remolacha o alimentos con tinte rojo y porfirinas.

Orina amarilla o naranja: orina concentrada y rifampicina.

Orina negra o café: pigmentos biliares, metahemoglobinemia y ácido homogentísico.

¿Cuáles son las posibles causas de hematuria?

Recomendación: el enfoque depende del origen ya sea glomerular o no glomerular y se hará una evaluación clínica para orientar y hacer uso racional de las ayudas diagnósticas. Para ello se toma el algoritmo propuesto por el grupo de nefrología pediátrica de la India y su respectiva asociación pediátrica (**Figura 1**).²¹

¿Qué pruebas de laboratorio son útiles para evaluar la hematuria?

Recomendación: el análisis de los consensos de expertos en las guías de manejo internacional y latinoamericano permiten concluir que las ayudas de laboratorio que deben realizarse en primera instancia son: uroanálisis, nitrógeno ureico, creatinina sérica, electrolitos en suero, antiestreptolisina O, hemograma, complemento C3, relación proteinuria/creatinuria en muestra aislada, proteína total, albúmina, colesterol, ANAS, anti DNA, ANCAS, cultivo de orina y relación calciuria/creatinuria en muestra aislada o en orina de 24 horas.

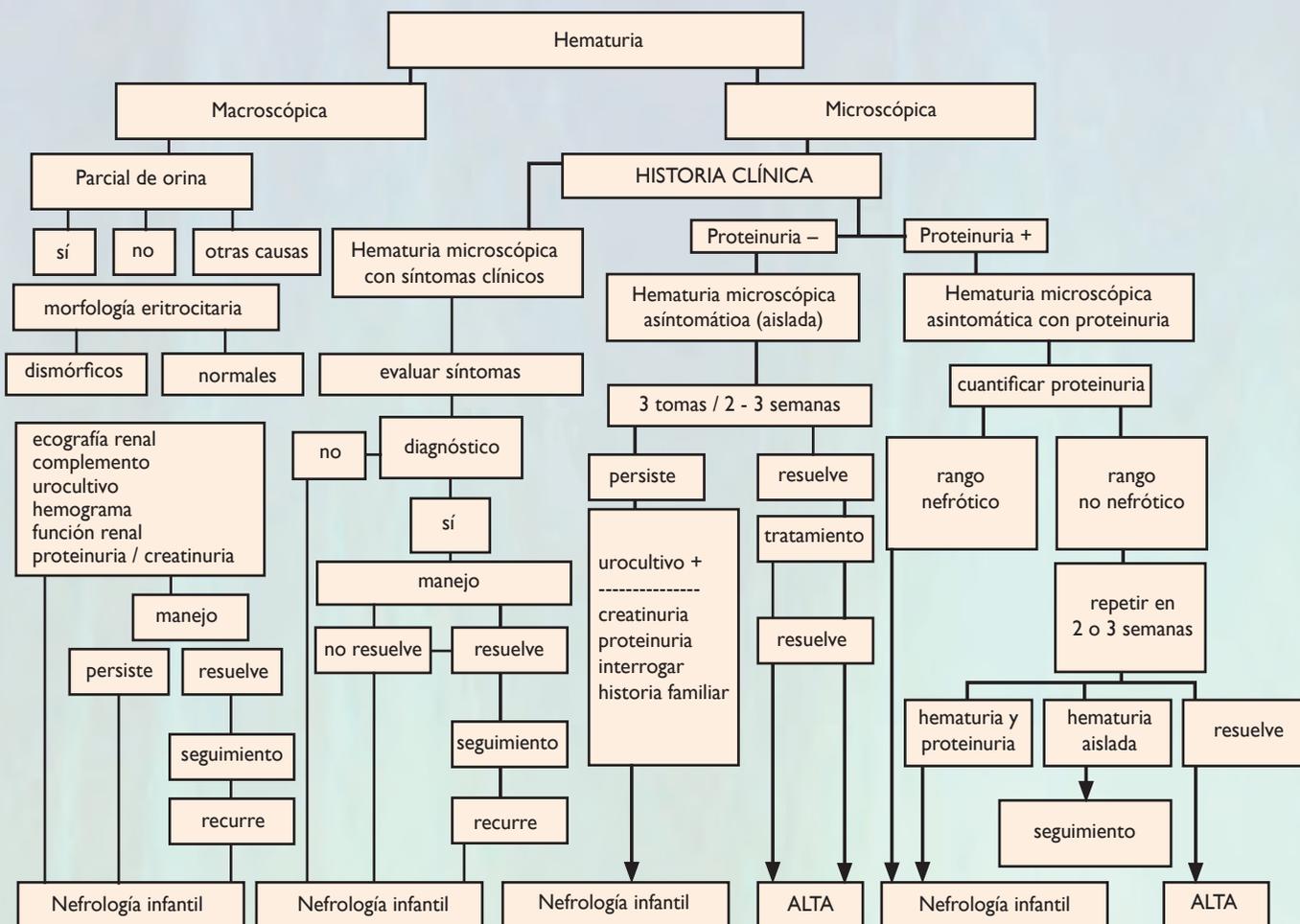


Figura 1. Algoritmo de la evaluación práctica de la hematuria. Modificado de Vara J HE, García J. Diagnóstico de la hematuria. Protocolos Diagnósticos y terapéuticos de la AEP. 2008;1:169-81.21

El Colegio Americano de Radiología en 2012 publicó las recomendaciones sobre el uso apropiado de la imagenología en el estudio de la hematuria en el paciente pediátrico. Para su recopilación se usó el método Delphi el cual se basa en la opinión de expertos. Se clasifica la recomendación así: por lo regular no apropiada con una valoración de 1 a 3, puede ser apropiada de 4 a 6 y usualmente apropiada de 7 a 9. Se presentan las recomendaciones de acuerdo con las diferentes variantes de presentación de la hematuria.²²

Hematuria aislada

- Ecografía de riñón y vejiga: **(7)** usualmente apropiada.
- Cistouretrografía miccional: **(3)** por lo regular no apropiada, puede utilizarse si hay anomalía en la ecografía.
- Tomografía computarizada de abdomen y pelvis sin contraste: **(3)** por lo regular no apropiada.
- Tomografía computarizada de abdomen y pelvis con contraste: **(3)** por lo regular no apropiada.
- Resonancia magnética de abdomen y pelvis con y sin contraste: **(3)** por lo regular no apropiada.
- Radiografía de abdomen y pelvis: **(2)** por lo regular no apropiada.
- Arteriografía renal: **(2)** por lo regular no apropiada.
- Urografía excretora: **(2)** por lo regular no apropiada.

Hematuria no traumática dolorosa (no glomerular)

- Tomografía computarizada de abdomen y pelvis sin contraste: **(8)** usualmente apropiada.
- Ecografía renal y de vías urinarias: **(8)** usualmente apropiada.

Exámenes alternativos: si la ecografía es negativa, la tomografía puede estar clínicamente indicada y en algunos casos puede detectar otras causas de hematuria dolorosa como obstrucción o tumor renal.

- Radiografía de abdomen y pelvis: **(6)** puede ser apropiada.
- Resonancia, arteriografía renal, urografía excretora, cistouretrografía: **(2)** por lo regular no apropiada.

Hematuria macroscópica traumática

- Tomografía computarizada de abdomen y pelvis con contraste: **(9)** usualmente apropiada.
- Uretrografía retrograda: **(6)** puede ser apropiada si la sangre está presente en el meato uretral o si hay fractura pélvica o pelviureteral.
- TAC de pelvis o vejiga sin contraste: **(5)** puede ser apropiada.
- Arteriografía renal: **(3)** puede ser apropiada solo para intervención terapéutica.
- Ecografía renal y de vías urinarias: **(3)** por lo regular no apropiada.
- Radiografía de abdomen y pelvis, resonancia, TAC sin contrastes, urografía excretora: **(2)** por lo regular no apropiada.

Hematuria microscópica traumática

- Tomografía computarizada de abdomen y pelvis con contraste: **(7)** usualmente apropiada.
- Ecografía renal y de vías urinarias: **(4)** puede ser apropiada.
- Uretrografía retrograda: **(6)** puede ser apropiada si la sangre está presente en el meato uretral o si hay fractura pélvica o pelviureteral.
- TAC de pelvis o vejiga sin contraste: **(5)** puede ser apropiada.
- Arteriografía renal, radiografía de abdomen y pelvis, cistouretrografía, urografía excretora, resonancia y TAC con o sin contraste: **(2)** por lo regular no apropiada.

Una presentación poco frecuente de hematuria cíclica en los niños adolescentes se ve en la menarquia de las mujeres con hiperplasia adrenal congénita y virilización, que han sido planteadas como varones. La remisión a un cirujano pediatra o urólogo se requiere cuando hay una anomalía estructural urogenital o sospecha de un cálculo obstructivo o tumor. La cistoscopia rara vez es necesaria en los niños como estudio de rutina ante hematuria no glomerular.²⁰

Referencias

- Vehaskari VM, Rapola J, Koskimies O, Savilahti E, Vilska J, Hallman N. Microscopic hematuria in school children: epidemiology and clinicopathologic evaluation. *J Pediatr*. 1979; 95(5 Pt 1):676-84.
- Dodge WF, West EF, Smith EH, Bruce H, 3rd. Proteinuria and hematuria in schoolchildren: epidemiology and early natural history. *J Pediatr*. 1976; 88(2): 327-47.
- Itaka K, Igarashi S, Sakai T. Hypocomplementaemia and membranoproliferative glomerulonephritis in school urinary screening in Japan. *Pediatr Nephrol*. 1994;8(4):420-2.
- Vara Martín J, Hidalgo-Barquero del Rosal E, García Blanco JM. Diagnóstico de la hematuria. *Protocolos Diagnósticos y terapéuticos de la AEP*. 2008;1:169-81.
- Ingelfinger JR, Davis AE, Grupe WE. Frequency and etiology of gross hematuria in a general pediatric setting. *Pediatrics*. 1977;59(4):557-61.
- Kher K, Schnaper HW, Makker SP. *Clinical pediatric nephrology*. 2nd ed. London: Taylor & Francis; 2006.
- Moore GP, Robinson M. Do urine dipsticks reliably predict microhematuria? The bloody truth!. *Ann Emerg Med*. 1988;17(3):257-60.
- Fassett RG, Horgan BA, Mathew TH. Detection of glomerular bleeding by phase-contrast microscopy. *Lancet*. 1982;1(8287):1432-4.
- Feld LG, Waz WR, Perez LM, Joseph DB. Hematuria. An integrated medical and surgical approach. *Pediatr Clin North Am*. 1997; 44(5): 1191-210.
- Diven SC, Travis LB. A practical primary care approach to hematuria in children. *Pediatr Nephrol*. 2000;14(1):65-72.
- Kalia A, Travis L. Hematuria, leukocyturia and cylinduria. In: Edelmann CM, editor. *Pediatric kidney disease*. 2nd ed. Boston: Little Brown; 1992. p. 553-63.
- Vijayakumar M, Nammalwar BR. Diagnostic approach to a child with hematuria. *Indian Pediatr*. 1998; 35(6):525-32.
- Meyers KE. Evaluation of hematuria in children. *Urol Clin North Am*. 2004;31(3):559-73, x.
- Kincaid-Smith P, Fairley K. The investigation of hematuria. *Semin Nephrol*. 2005; 25(3):127-35.
- Stapleton FB. Morphology of urinary red blood cells: a simple guide in localizing the site of hematuria. *Pediatr Clin North Am*. 1987;34(3):561-9.
- Mehta K, Tirthani D, Ali U. Urinary red cell morphology to detect site of hematuria. *Indian Pediatr*. 1994;31(9):1039-45.
- Cilento BG, Jr., Stock JA, Kaplan GW. Hematuria in children. A practical approach. *Urol Clin North Am*. 1995;22(1):43-55.
- Vijayakumar M. Acute and crescentic glomerulonephritis. *Indian J Pediatr*. 2002;69(12):1071-5.
- Kashtan CE. Familial hematuria. *Pediatr Nephrol*. 2009;24(10):1951-8.
- Stapleton FB. Hematuria associated with hypercalciuria and hyperuricosuria: a practical approach. *Pediatr Nephrol*. 1994;8(6):756-61.
- Phadke KD, Vijayakumar M, Sharma J, Iyengar A, Indian Pediatric Nephrology Group. Consensus statement on evaluation of hematuria. *Indian Pediatr*. 2006;43(11):965-73.
- Milla SS, Coley BD, Karmazyn B, Dempsey-Robertson ME, Dillman JR, Dory CE, et al. ACR Appropriateness Criteria(R) limping child--ages 0 to 5 years. *J Am Coll Radiol*. 2012;9(8):545-53.

SÍNDROME DE APNEA HIPOAPNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO EN PACIENTE CON ACCIDENTE CEREBROVASCULAR ISQUÉMICO

Eduardo Palacios MD *, Marco Aurelio Reyes MD**, Natalia Vega MD***, Diana Mejía MD****

Resumen

El síndrome de apnea hipoapnea obstructiva del sueño es considerado factor de riesgo para accidente cerebrovascular, que es a nivel mundial la segunda causa de muerte y primera de discapacidad. **Objetivo:** describir la prevalencia de sospecha de SAHOS por escala Epworth y aumento de circunferencia cervical en pacientes con ACV isquémico en los hospitales de San José e Infantil Universitario de San José, de Bogotá DC, de octubre 2013 a septiembre 30 de 2014. **Metodología:** estudio descriptivo de corte transversal con población elegida con diagnóstico de ACV isquémico. **Resultados:** 125 pacientes con edad promedio de 69 años (DE 15.0) y relación hombre/mujer 1:1. Antecedente de SAHOS 1.6% (n: 2). Por Epworth 57% (n: 63/109) tenían sospecha de SAHOS, hombres 60,3%(n: 35). La mediana para Epworth fue 10 (RIQ 7-12). Circunferencia cervical >43 cm en hombres 8,6% (n:5) y en mujeres >40 cm en 28% (n:14). El 30% (19/62) de ACV tenía sospecha de SAHOS por Epworth y circunferencia cervical. Los hombres con Epworth (8-15), tenían circunferencia cervical aumentada 14% (5/35) y las mujeres 51,9% (14/27). La mortalidad intrahospitalaria fue 9,7% (n:12). **Conclusión:** se encontró que más de la mitad tenía sospecha de SAHOS leve por Epworth. Hubo mayor prevalencia de obesidad cervical en mujeres y una tercera parte tenían sospecha de SAHOS por ambos criterios, lo cual confirma la importancia de explorar de rutina estos indicadores.

Palabras clave: accidente cerebrovascular agudo, síndrome de apnea hipoapnea obstructiva del sueño, factores de riesgo, circunferencia cervical, escala de Epworth.

Abreviaturas: ACV, accidente cerebrovascular; SAHOS, síndrome de apnea hipoapnea del sueño.

OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA HYPOAPNEA SYNDROME IN PATIENTS WITH ISCHEMIC CEREBROVASCULAR ACCIDENT

Abstract

Obstructive sleep apnea hypoapnea syndrome is considered a risk factor for cerebrovascular accident which is the second cause of death and leading cause of disability worldwide. **Objective:** to describe suspicion prevalence of OSAHS estimated by the Epworth score and increase of neck circumference in patients with ischemic CVA at San José and Infantil Universitario de San José hospitals, Bogotá DC, from October 2013 and September 30

Fecha recibido: noviembre 6 de 2014 - Fecha aceptado: diciembre 10 de 2014

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

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

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

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

***** Grupo de Investigación INEUROPSI. Línea de investigación enfermedad cerebrovascular.

2014. Methodology: cross sectional descriptive study including a population diagnosed with ischemic CVA. **Results:** 125 patients with mean age 69 years (SD 15.0) and male/female ratio of 1:1. History of OSAHS in 1.6% (n: 2). By Epworth score, 57% (n: 63/109) had suspicion of OSAHS, 60.3% (n: 35) corresponded to men. The media for Epworth score was 10 (RIQ 7-12). Neck circumference, >43 cm in men 8.6% (n: 5) and women >40 cm in 28% (n: 14). OSAHS was suspected in 30% of CVAs (19/62) by Epworth score and neck circumference. Men with Epworth score (8-15), had an increased neck circumference 14% (5/35) and women 51.9% (14/27). In-hospital mortality was 9.7% (n: 12). **Conclusion:** we found that mild SOAHS estimated by Epworth score was suspected in more than half the patients. There was a higher prevalence of neck obesity in women and OSAHS was suspected in one third of them by both criteria, which confirms the importance of routinely exploring these indicators.

Key words: acute cerebrovascular accident, obstructive sleep apnea hypoapnea syndrome, risk factors, neck circumference, Epworth scale

Introducción

La enfermedad cerebrovascular es una patología que puede llevar a un gran deterioro de la capacidad funcional, por lo cual es considerada como la primera causa de discapacidad en el mundo. Representa una alta tasa de morbimortalidad presentándose hasta 700.000 casos por año en Estados Unidos.¹ El metanálisis (*stroke* y apnea) determinó qué factores pueden influir en su frecuencia.² El riesgo de recurrencia es de 10% en una semana, entre 2% y 4% al mes.³

El SAHOS es causado por obstrucción del flujo de aire secundario al colapso de la vía aérea superior, aunque el esfuerzo respiratorio está todavía presente. Su definición se ha planteado como más de cinco episodios de apnea medidos por polisomnograma. El índice de apnea e hipopnea (IAH) se ha utilizado para clasificar el SAHOS en leve (5 a 15 eventos por hora), moderado (15 a 30) y severo (mayor de 30).^{3,4}

La apnea del sueño es un factor independiente que aumenta el riesgo de ACV o muerte hasta dos veces más que un paciente que no tenga SAHOS y dependiendo del grado de severidad en la escala de IAH también se asociará con mayor riesgo, hasta tres o cuatro veces, de desarrollar un ACV.⁵ Se ha documentado un aumento del riesgo de ACV o muerte en los pacientes con SAHOS a pesar de la utilización de múltiples terapias.⁶

Dentro de los estudios de factores de riesgo de enfermedad cerebrovascular (hipertensión arterial, diabetes, tabaquismo, obesidad) no se explora de rutina el SAHOS y si se estudian los factores de riesgo tradicionales.⁷ Los datos del *Sleep Heart Health Study* demostró que la edad, el índice de masa corporal (IMC), la circunferencia del cuello, ronquidos, la respiración y frecuencia de apneas se asociaron con SAHOS.⁸ El objetivo de la investigación es describir la prevalencia de sospecha de SAHOS por medio de dos indicadores: escala Epworth y aumento de la circunferencia cervical en pacientes que cursan con ACV isquémico, además de indagar por antecedente conocido de SAHOS y de esta manera poder orientar intervenciones diagnósticas o terapéuticas en nuestra población para reducir el riesgo de un segundo evento cerebrovascular.

Métodos

Se realizó un estudio de corte transversal, en pacientes mayores de 18 años, que consultaron por ACV isquémico al servicio de neurología de los hospitales de San José e Infantil Universitario de San José en el período comprendido entre el 1 de octubre 2013 y 30 de septiembre 2014. Los pacientes se diagnosticaron con un episodio de déficit neurológico agudo causado por isquemia cerebral, confirmado por neuroimagen cerebral. Se excluyeron embarazadas y ACV extenso con compromiso de tallo cerebral. La historia clíni-

ca, el examen físico, y la interpretación inicial de la neuroimagen, fueron realizados por neurólogos; se documentaron antecedentes sobre factores de riesgo cardiovascular (HTA, diabetes mellitus tipo 2 y tabaquismo) entre otros.

La recolección de datos se realizó por medio de la historia clínica y un formato donde se incluyeron las variables de interés, las cuales se registraron en la base de datos. Se indagó por antecedente de SAHOS, realizando al paciente preguntas en relación con antecedente de ronquido y si había sido diagnosticado antes con SAHOS. Se les aplicó la escala Epworth, la cual evalúa la probabilidad de tener somnolencia en ocho situaciones cotidianas, esta escala tiene una sensibilidad de 60% y especificidad de 82%.⁹ Se encuentra validada y con adaptación lingüística al idioma español.¹⁰

Se realizó medición estandarizada de la circunferencia cervical con cinta métrica, a nivel del cartilago cricoides, con puntos de corte para definir obesidad cervical en mujeres (>40 cm) y hombres (>43 cm). A todos los pacientes en quienes se identificó aumento de la circunferencia cervical o puntaje en escala Epworth con sospecha de SAHOS >8 leve, >16 moderada y >18 severa, se les ordenó al egreso hospitalario polisomnograma y se le explicó a la familia y al paciente la importancia del examen y la necesidad de revisar los resultados en control por consulta externa. Se tabuló la información de los datos obtenidos en formato de recolección con sus variables correspondientes en el programa *Microsoft Office Excel 2007*. El protocolo fue aprobado por el comité de investigaciones de la Facultad de Medicina de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, el Hospital de San José y el Hospital Infantil Universitario de San José.

Análisis estadístico

Se hizo un análisis descriptivo utilizando el programa *Stata 13.0*. Las variables continuas se resumen con medidas de tendencia central y dispersión. Las categóricas se reportan con frecuencias absolutas y relativas. Se reporta la prevalencia de sospecha de SAHOS por escala Epworth y por circunferencia cervical, según

la distribución por sexo y sospecha de SAHOS en pacientes que presentan a la vez puntaje en escala de Epworth >8 y obesidad cervical. Se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman para evaluar la correlación lineal entre la circunferencia cervical y el puntaje en la escala de Epworth.

Resultados

Ingresaron 125 pacientes con ACV isquémico. En la **Tabla 1** se muestran las características de la población en estudio; edad promedio 69 años (DE 15.0), relación hombre/mujer 1:1, antecedente de hipertensión arterial 70,2%, dislipidemia 13,8% y sobrepeso 40,3%. El 20% tenía antecedente personal de enfermedad cerebrovascular, de los cuales 48,1% tenía un Rankin mayor a 4. El 1,6% (n:2) de los pacientes tenía antecedente de SAHOS al ingreso del estudio.

Por la escala de Epworth el 57% (n: 63/109) tenía sospecha de SAHOS; en hombres: 60,3% (n:35) y mujeres 54,9% (n:28), todos con puntuaciones entre 8 y 15 (SAHOS leve). La mediana en el puntaje de la escala Epworth fue de 10 (RIQ 7-12) y para circunferencia cervical fue de 38 cm (RIQ 36-40). La circunferencia cervical en hombres >43 cm fue de 8,6% (n:5) y mujeres >40 cm de 28% (n:14). El 30% (19/62) de los pacientes con ACV tenían tanto sospecha de SAHOS por escala Epworth como por aumento de circunferencia cervical. Los hombres con Epworth >9 y con circunferencia cervical aumentada fueron 14% (n:5/35) y mujeres 51,9% (n:14/27) **Tabla 2**.

En el análisis de la relación entre la circunferencia cervical y puntaje de Epworth se encontró una correlación lineal positiva moderada ($\rho=0.53$; $p<0.0001$). Durante el desarrollo del estudio se encontró una mortalidad intrahospitalaria de 9,7% (n:12).

Discusión

El SAHOS es un síndrome considerado factor de riesgo independiente para enfermedad cerebrovascular, siendo frecuente y bien documentado en la literatura. En 1991 Johns y col. desarrollaron la escala Epworth como indicador de somnolencia diurna y se estableció

Tabla I. Características basales de la población con ACV isquémico n=125

	Hombres (n: 63)		Mujeres (n:62)		Total (n : 125)	
Edad, años, promedio (DE)	67.7	(13,6)	70.6	(16,2)	69.1	(15,0)
HTA, n (%)	42	(67,7)	45	(72,5)	87	(70,2)
DM, n (%)	4	(6,5)	8	(13,3)	12	(9,9)
Alteración tiroidea, n (%)	6	(9,52)	14	(22,58)	20	(16,0)
hipotiroidismo	2	(3,2)	8	(12,9)	10	(8,0)
hipertiroidismo	0		1	(1,6)	1	(0,8)
Dislipidemia	7	(11,3)	10	(16,4)	17	(13,8)
IMC, promedio (DE)	26.2	(3,11)	24.7	(4,16)	25.5	(3,73)
bajo peso	–	–	3	(7,7)	3	(3,9)
normal	16	(42,1)	19	(48,7)	35	(45,5)
sobrepeso	18	(47,4)	13	(33,3)	31	(40,3)
obesidad GI	4	(10,5)	3	(7,7)	7	(9,1)
obesidad GII			1	(2,6)	1	(1,3)
Fuma, n(%)	28	(44,4)	12	(19,35)	40	(32,0)
Alcohol, n(%)	18	(28,57)	2	(3,23)	20	(16,0)
Enf. carotídea, n(%)	–	–	–	–	–	–
Fibrilación auricular, n(%)	5	(7,94)	4	(6,45)	9	(7,2)
IAM, n(%)	6	(90,4)	3	(4,84)	9	(7,2)
Falla cardíaca, n(%)	3	(4,76)	5	(8,06)	8	(6,4)
Antecedente de ACV, n(%)	15	(23,81)	10	(16,1)	25	(20,0)
Rankin ≥ 4 †, n(%)						
1					1	(4,0)
2					6	(24,0)
3					6	(24,0)
4					12	(48,1)
Antecedente conocido SAHOS, n(%)	0		2	(3,23)	2	(1,6)
ACV isquémico	61	(96,8)	62	(100,0)	123	(98,4)
ACV isquémico con transformación hemorrágica	2	(3,17)	0		2	(1,6)
Traslado UCI, n(%)	16	(25,4)	19	(31,1)	35	(28,23)
Muerte intrahospitalaria					12	(9,7)

Tabla 2. Indicadores de sospecha de SAHOS en la población con ACV isquémico n=108

	Hombres n: 50	Mujeres n: 58	Total
Escala de Epworth			
> 8 leve sospecha SAHOS	35 (60,3)	28 (54,9)	
> 16 moderada sospecha SAHOS			
>18 severa sospecha de SAHOS			
Mediana de escala de Epworth			10
Hombres	10 (8-15)		
Mujeres		10 (8-15)	
Circunferencia cervical/ escala Epworth			
hombres >43.1 cm/8	5 (14,2)		58 (100,0)
mujeres >40cm /8		14 (51,9)	50 (100,0)

una relación con sospecha de SAHOS. Es razonable presumir que el SAHOS es un factor de riesgo cerebrovascular dada su fisiopatología, desencadena estrés oxidativo acumulativo dentro de la vasculatura y afecta en gran medida la función endotelial, inflamación vascular y la aterosclerosis¹¹, por lo cual sería prevenible y aunque esta hipótesis no es del todo aceptada, consideramos que es necesario establecer una sospecha clínica adecuada para hacer una elección óptima de pacientes que irán a polisomnograma y así poder hacer el diagnóstico y mejorar los desenlaces en nuestros pacientes, ya que han sido reportados datos suficientes para relacionar la recurrencia de ACV y resultados desfavorables en estos pacientes.^{12,13}

En nuestro estudio encontramos que el 57% de los pacientes tenían sospecha de SAHOS por escala Epworth, que es similar a lo reportado en la literatura. Medeiros y col¹⁴ analizan varios cuestionarios entre ellos la escala Epworth y sospecha de SAHOS, estudio realizado en 89 pacientes, donde encontraron que en el 52% había sospecha clínica por esta escala. Hay que reconocer que ambos estudios se realizaron durante la estancia hospitalaria del evento agudo y no se realizó confirmación con la prueba de oro para SAHOS que es el polisomnograma.

En relación con la circunferencia cervical, los resultados de nuestro estudio se comparan con lo reportado por Medeiros y col. donde las mujeres tienen mayor prevalencia de obesidad cervical¹⁴; encontramos que este es un marcador de obesidad central y se ha asociado con apnea del sueño como riesgo cardiovascular.

Las limitaciones del presente estudio para el tamizaje de SAHOS con la prueba de oro el polisomnograma no se realizó durante la hospitalización debido a la condición clínica y neurológica que presentaban los pacientes con ACV. En el seguimiento en consulta externa ningún paciente regresó con resultados de polisomnograma informando múltiples causas, entre ellas no autorización por parte de empresa prestadora de servicio de salud, vencimiento de la orden médica, pérdida de la orden y olvido del paciente.

En la práctica clínica la manera rápida y reproducible de sospechar SAHOS es con la aplicación de la escala de Epworth y la medición de la circunferencia cervical, para tomar medidas terapéuticas inmediatas y ampliar estudios requeridos como el polisomnograma.

Conclusiones

Se encontró que más de la mitad de los pacientes presentan sospecha de SAHOS leve por escala Epworth. En relación con la circunferencia cervical es mayor la prevalencia de obesidad cervical en mujeres que en hombres.¹⁵

Una tercera parte de los pacientes con ACV isquémico tienen sospecha de SAHOS por ambos criterios, lo cual confirma la importancia de la exploración de rutina de estos indicadores. Al tener la sospecha, diagnosticarlo y tratarlo podemos disminuir el riesgo de un evento cerebrovascular y por lo tanto restringir el riesgo de discapacidad por esta patología en nuestra población.

Referencias

1. Dyken ME, Im KB. Obstructive sleep apnea and stroke. *Chest*. 2009 Dec;136(6):1668-77.
2. Johnson KG, Johnson DC. Frequency of sleep apnea in stroke and TIA patients: a meta-analysis. *J Clin Sleep Med*. 2010;6(2):131-7.
3. Balami JS, Chen RL, Grunwald IQ, Buchan AM. Neurological complications of acute ischaemic stroke. *Lancet Neurol*. 2011 Apr;10(4):357-71.
4. Norman D, Loredó JS. Obstructive Sleep Apnea in Older Adults. *Clin Geriatr Med*. 2008;24(1):151-65.
5. Ho ML, Brass SD. Obstructive sleep apnea. *Neurol Int*. 2011;3(3):e15.
6. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013 Jan 1; 127(1):e6-e245.
7. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, Friedman N, Malhotra A, Patil SP. Clinical Guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med*. 2009 Jun 15; 5(3):263-76.
8. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med*. 2005;353(19):2034-41.
9. Cohen-Zion M, Stepnowsky C, Marler, Shochat T, Kripke DF, Ancoli-Israel S. Changes in cognitive function associated with sleep disordered breathing in older people. *J Am Geriatr Soc*. 2001; 49(12):1622-7.
10. Chica-Urzola HL, Escobar-Córdoba F, Eslava-Schmalbach J. [Validating the Epworth sleepiness scale]. *Rev Salud Publica (Bogotá)*. 2007 Oct-Dec;9(4):558-67.
11. Devulapally K, Pongonis R, Khayat R. OSA: the new cardiovascular disease: part II: Overview of cardiovascular diseases associated with obstructive sleep apnea. *Heart Fail Rev*. 2009;14(3):155-64.
12. Kuniyoshi FH, Pusalavidyasagar S, Singh P, Somers VK. Cardiovascular consequences of obstructive sleep apnoea. *Indian J Med Res*. 2010;131:196-205.
13. Birkbak J, Clark AJ, Rod NH. The Effect of Sleep Disordered Breathing on the Outcome of Stroke and Transient Ischemic Attack: A Systematic Review. *J Clin Sleep Med*.10(1):103-8.
14. Medeiros CA, Bruin VM, Castro-Silva Cd, Araújo SM, Chaves Junior M, Bruin PF. Neck circumference, bedside clinical feature related to mortality of acute ischemic stroke. *Rev Assoc Med Bras*. 2011 Sep-Oct; 57(5):559-64.
15. Whittle AT, Marshall I, Mortimore IL, Wraith PK, Sellar RJ, Douglas NJ. Neck soft tissue and fat distribution: comparison between normal men and women by magnetic resonance imaging. *Thorax*. 1999 Apr; 54(4):323-8.



CITOLOGÍA CONVENCIONAL Y EN BASE LÍQUIDA EN MUESTRA COMPARTIDA DE TOMAS CERVICOUTERINAS

Miryam Puerto de Amaya BSC, CITH*, Pablo Moreno-Acosta, PhD**, Martha Mora MD***, Carlos Pérez MD****

Resumen

Objetivo: estandarizar la técnica de citología en base líquida mediante el uso del medio fijador (*BDSUREPath*) y de citocentrífuga e identificar las posibles ventajas sobre citología convencional en muestra compartida de tomas cervicouterinas. **Métodos:** se incluyeron 92 muestras de mujeres que asistieron a las campañas del programa de proyección social de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC, Colombia. **Resultados:** de las 92 muestras, 89 fueron negativas para citología convencional y 75 para base líquida, observándose un mayor número de casos con anomalías en células escamosas en citología en base líquida. **Conclusiones:** las células escamosas mantienen su tonalidad citoplasmática siendo basófilas o acidófilas, conservando lo translúcido de los citoplasmas; las células glandulares preservan su patrón en panal de abejas o empalizada. Mediante citología en base líquida se obtienen fondos más limpios, las atipias de las células epiteliales fueron más fáciles de identificar al igual que los microorganismos patógenos.

Palabras clave: citología, citología convencional, citología base líquida.

Abreviaturas: VPH, virus del papiloma humano; ASC-US, células escamosas atípicas de significado indeterminado.

CONVENTIONAL AND LIQUID-BASED CYTOLOGY IN SHARED CERVICAL SAMPLES

Objective: to standardize the use of BD SurePath and centrifuged liquid-based cytology and identify possible advantages over the use of conventional cytology by comparing results on shared cervical samples analysis. **Methods:** we included 92 samples collected from women who attended the social projection campaign conducted by Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC, Colombia. **Results:** out of the 92 samples, 89 were negative by conventional cytology and 75 by liquid-based cytology, evidencing a greater number of cases where squamous cell anomalies were detected using liquid-based cytology. **Conclusions:** squamous cells cytoplasm maintains its tone, being basophilic and acidophilic, conserving translucence; glandular cells preserve their honeycomb or palisade pattern. Liquid-based cytology gives a more clean background and improves identification of epithelial cell atypia as well as pathogenic microorganisms.

Key words: cytology, conventional cytology, liquid-based cytology

Fecha recibido: septiembre 30 de 2014 - Fecha aceptado: octubre 16 de 2014

* Profesora Asistente, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC, Colombia.

** PhD en Ciencias. Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá DC, Colombia.

*** Médica Patóloga, Clínica Infantil Colsubsidio y Hospital La Victoria. Bogotá DC, Colombia.

**** Profesor Asociado, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

Merideidy Plazas Vargas. Asesora metodológica. Profesora Asociada de Epidemiología, División de Investigaciones, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC, Colombia.

Introducción

El Dr. George Papanicolaou introdujo la técnica de citología cervicouterina como una ayuda diagnóstica y la *American Cancer Society* le concedió el aval por considerarla un apoyo eficaz para la prevención de lesiones premalignas y malignas del cuello uterino.¹ Este método se mantuvo por varias décadas hasta los años 80, cuando el aporte científico y tecnológico modificó la citología convencional en busca de técnicas complementarias más sensibles y reproducibles como el análisis de ADN, la hibridación in situ y la modificación de la citología convencional por la de base líquida. Estos aportes ayudan a explicar el comportamiento biológico de la enfermedad y la posible asociación con virus del papiloma humano considerado como el agente causal más importante en la aparición de esta.²⁻⁵ Además, la base líquida se usa para el estudio de citología no ginecológica, exfoliativa o por punción-aspiración en otras regiones anatómicas, permitiendo la posibilidad de elaborar bloques celulares a partir de la muestra residual.⁶⁻⁹ También, facilita el diagnóstico a distancia, la interconsulta de casos y el apoyo a docencia en el campo virtual por permitir imágenes libres de células inflamatorias y detritus biológicos.^{10,11}

En citología convencional la no captura de la totalidad de la muestra se debe a que en los elementos de toma se desecha cerca del 80% de la muestra, deficiencia que en parte explica la generación de falsos negativos^{12,13}; además de esta, la fijación incompleta por causa de extendidos gruesos da lugar a una coloración defectuosa.

De igual manera, la distribución no aleatoria de las células epiteliales imposibilita su análisis al quedar atrapadas por el moco u ocultas por la inflamación y la sangre, impidiendo la visualización de las células problema en deterioro de la calidad diagnóstica.^{14,15} Las investigaciones y los estudios realizados en países industrializados para mejorar la calidad en la toma, el proceso y la interpretación de la citología ginecológica, llevaron a la aprobación de algunas técnicas complementarias. Es así como en los Estados Unidos la FDA (*The Food and Drug Administration*) aprobó en mayo

de 1966 la *ThinPrep* y en junio de 1999 la *SurePath* como métodos alternativos para citología en esta modalidad.¹⁶ Mediante el uso de esta técnica, con una misma muestra se pueden realizar preparaciones para citología, prueba molecular para agentes infecciosos como VPH, análisis de ADN, inmunohistoquímica y bloque celular. En caso de un diagnóstico dudoso, facilita la reutilización de la muestra para citología.^{17,18}

El objetivo de este trabajo fue estandarizar la técnica de citología en base líquida mediante el uso del medio fijador (*BDSUREPath*) y de citocentrífuga e identificar las posibles ventajas sobre citología convencional en 92 extendidos cervicouterinos de mujeres que asistieron a las campañas del programa de proyección social de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC, Colombia.

Materiales y métodos

En el presente estudio se incluyeron mujeres mayores de 18 años con vida sexual activa y que aceptaron firmar el respectivo consentimiento informado. Se recolectan 92 muestras cervicouterinas de mujeres que asistieron a las campañas en La Mesa (Cundinamarca), Hospital de San José y Centro Social, del programa de proyección social de la Facultad de Citohistología de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS). Una vez diligenciado el formato de recolección de datos de acuerdo con la reglamentación,¹⁹⁻³⁰ se hizo primero la toma de la citología convencional y el material residual almacenado en los elementos usados se guardó en un vial que contenía la solución comercial.

Para estandarizar esta técnica manual de citología en base líquida utilizando el material residual, fue necesaria para la preservación de las muestras una solución fijadora *BDSurePath* (*liquid-based Pap test*) de la casa comercial *Becton Dickinson* (vial con etanol) y para obtener el botón de la muestra se recurrió a una citocentrífuga (*Cytospin 4 Thermo Scientific®*) como método alterno al que ofrecen las casas comerciales, y por último el material fue fijado de inmediato y quedó extendido en un área de 6 mm de diámetro.

Material para citología convencional

El material epitelial del exo y endocervix se extendió sobre un portaobjeto de vidrio rotulado con los datos de identificación de la paciente y de inmediato se fijó con una solución comercial para tal fin (*Cytospray*) a una distancia de unos 30 cm de la muestra para no estallar las células e impedir la desecación del material biológico. Éstas preparaciones acompañadas de su correspondiente formato de recolección diligenciado con los datos de historia de la paciente, fue llevado al laboratorio para el estudio de citología convencional.

Material para citología en base líquida

La muestra para la citología en base líquida se guardó en un vial identificado con los datos de la paciente, junto con la espátula de Ayre y el citocepillo utilizados en las tomas de la citología convencional (muestra residual compartida, no directo al vial). Los viales se almacenaron por un lapso aproximado de cuatro meses a 4°C. Después las muestras fueron procesadas en una citocentrífuga de acuerdo con las recomendaciones de la casa comercial.

Para definir la cantidad de muestra se realizaron pruebas con 100 uL y 200 uL; con la primera los extendidos fueron escasos en células epiteliales y con 200 uL la interpretación en algunas muestras no fue adecuada por la superposición celular. En otras muestras el botón de la preparación se desprendió en el transcurso de la coloración quedando escaso material, siendo acelular la preparación. La cantidad de muestra empleada para cada caso fue de 150 uL, volumen que se depositó en una cámara (*Cytofunnel*) y luego se centrifugó a 1.000 rpm por 5 minutos. El proceso de centrifugación por la técnica de transferencia de células de una suspensión a una superficie, permite separar las células del componente líquido transportándolas en forma directa al portaobjeto por la fuerza centrífuga, para que puedan quedar aplanadas y adheridas en un área de más o menos 6 mm para ser fijadas y coloreadas. La parte líquida de esta

solución que acompaña la muestra se absorbe y se retiene dentro del filtro.^{31,32}

Coloración-tinción

Las preparaciones tanto de la citología convencional como de base líquida fueron teñidas con la coloración de Papanicolaou y su análisis se hizo de acuerdo con la clasificación Bethesda. Las de base líquida se examinaron bajo los parámetros de bueno, regular y malo, teniendo en cuenta los pasos de la técnica como fijación, coloración y fondo de la preparación. La morfología celular fue analizada en cuanto al núcleo, citoplasma y relación entre estos dos. También fue importante evaluar la calidad de la muestra de acuerdo con los parámetros establecidos por la clasificación Bethesda: 1) satisfactoria con células endocervicales o zona de transformación; 2) satisfactoria sin células endocervicales o zona de transformación; 3) insatisfactoria procesada y examinada y 4) rechazada o no procesada. En la categorización general, para la interpretación del resultado: 1) negativo para lesión intraepitelial o malignidad; 2) anomalías de células epiteliales (escamosas y glandulares) y 3) flora patógena (**Figura 1**).

Interpretación

Las muestras de las citologías convencionales fueron analizadas por una citohistóloga con más de diez años de experiencia. Los casos con ASC-US, con lesión escamosa intraepitelial de bajo grado y el control interno del 10% para las citologías negativas, fueron revisados por un patólogo. Los análisis realizados a las citologías en base líquida también fueron hechos por otra citohistóloga con similares años de experiencia en un ejercicio doble ciego. Los casos clasificados como ASC-US con lesiones escamosas intraepiteliales y el control interno del 10% para casos negativos, los analizó un segundo patólogo.

Resultados

La evaluación de la calidad de la muestra en extendidos convencionales y citología líquida por medio del sistema Bethesda mostró mejor calidad en los primeros

(**Tabla 1**). Al comparar la calidad de las 92 muestras que equivalen a 100%, seis fueron insatisfactorias para la técnica base líquida frente a 0% de la convencional (**Tabla 2**). Del total (92) por la técnica de base líquida fueron catalogadas seis ASC-US y dos lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado más que por la citología convencional (**Tabla 3**). La comparación de la distribución de acuerdo con la clasificación Bethesda en cada técnica con el total de 92 muestras se analiza en la **Tabla 4**.

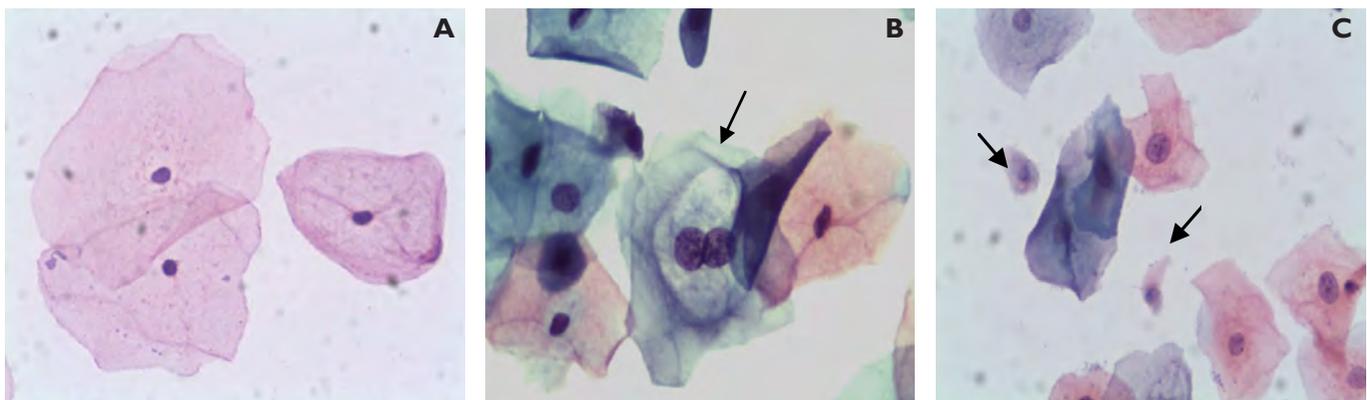
Discusión

En esta primera experiencia de trabajar con la modificación de la técnica de citología (en base líquida), en muestra compartida no directo al vial, se observó una mejor calidad de la muestra en cuanto a coloración uniforme y preservación morfológica. Caso diferente al hablar de calidad de la muestra en cuanto a representación celular; donde el material del canal endocervical estuvo pobremente representado por células endocervicales o células metaplásicas (zona de transformación). Esta diferencia se explica por la imposibilidad al no guardar el 100% de la toma cervicouterina (directo al vial). En este estudio se tuvo en cuenta la reco-

mendación de Bethesda: “mínimo aproximado de al menos 5.000 células escamosas bien conservadas que se reconocen adecuadamente,” para aceptar el caso como satisfactorio. También, la realización de la toma de la muestra en cada caso determina un factor muy importante en los hallazgos, lo que plantea la necesidad y la importancia de la estandarización de una técnica.

La importancia de la representación epitelial de esta región anatómica en los extendidos vaginales radica en el tropismo del VPH por las células metaplásicas e inmaduras y los posibles cambios morfológicos que se producen y son clasificados por Bethesda como: “anormalidades de células epiteliales”. En el análisis de las muestras por base líquida, se registraron más casos como ASC-US y lesión de bajo grado. Esta diferencia en los hallazgos de los resultados con respecto a la convencional, es motivo de discusión en la literatura, ya que en algunos estudios las atipias en base líquida van en aumento y en otros se reporta su disminución.

El análisis y la interpretación de la citología en base líquida mediante el uso de la técnica de citocentrifugación, crea la necesidad de un adiestramiento visual para



Figuras 1. A, B y C. Imágenes tomadas de las preparaciones por base líquida. A) Células escamosas de tipo superficial, B) coilocitos y C) flora patógena (tricomonas).

Tabla 1. Evaluación de la calidad de la muestra (Bethesda)			
Interpretación n (%)	C.C.*	B.L. †	Total muestras
Satisfactoria con glandulares	77 (83.7)	59 (64.13)	92
Satisfactoria sin glandulares	15 (16.3)	27 (29.35)	92
Insatisfactoria	0	6 (6.52)	92

* Citología convencional; † citología en base líquida.

Tabla 2. Comparación de la calidad (convencional y base líquida)

Observador citología base líquida n(%)	Observador citología convencional		
	Insatisfactoria n(%)	Satisfactoria sin células endocervicales ni zona de transformación n (%)	Satisfactoria con células endocervicales y zona de transformación n(%)
Insatisfactoria 6(6,52)	0	2(14,2)	4(5,1)
Satisfactoria sin células endocervicales y zona de transformación 27(29,35)	0	11(78,6)	16(20,5)
Satisfactoria con células endocervicales y zona de transformación. 59(64,13)	0	1(7,1)	58(74,4)
Total 92(100)	0	14(100)	78(100)

Tabla 3. Clasificación con base líquida

Interpretación n(%)	C.C.*	B.L. †	Total muestras
Negativa	89 (96,74)	75 (81,52)	92
ASC-US ‡	2 (2,17)	8 (8,70)	92
LEIBG §	1 (1,09)	3 (3,26)	92
Insatisfactoria	0	6 (6,52)	92

* Citología convencional; † Citología base líquida; ‡ Células escamosas atípicas de significado indeterminado; § lesión escamosa intraepitelial de bajo grado.

Tabla 4. Comparación de las técnicas

Observador citología base líquida n(%)	Observador citología convencional n(%)		
	Negativa n(%)	ASC-US* n(%)	LEIBG† n(%)
Negativa 75(81,5)	75(84,3)	0	0
ASC-US* 8(8,7)	6(6,7)	2(100)	0
LEIBG† 3(3,3)	2(2,2)	0	1(100)
Insatisfactoria 6 (6,5)	6(6,7)	0	0
Total 92(100)	89 (100)	2(100)	1(100)

*Células escamosas atípicas de significado indeterminado; † Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado.

poder interpretar un ligero aumento del tamaño celular sin alteración de la relación núcleo y citoplasma, que se explica por la fuerza centrífuga utilizada para el transporte de las células y la adhesión al portaobjeto. El entrenamiento visual es importante porque esta técnica permite una mejor definición del componente morfológico como detalle más claro de la cromatina, así como cromocentros y nucléolos más visibles, características que no son tan prominentes en la citología

convencional. Las tonalidades de los citoplasmas de acuerdo con el grado de maduración, se mantuvieron tomando una basófila (azul) o acidófila (rosada) y las células intermedias y superficiales conservaron lo translúcido y brillante del gran citoplasma que poseen. Las células glandulares endocervicales se observaron con la forma usual de “panal de abejas”, en empalizada o aisladas, similares a las de las muestras convencionales. Llamó la atención las mejoras obtenidas en los fondos de los extendidos que estuvieron libres de sangre y moco, solo se observaron células inflamatorias, hallazgo normal ya que la técnica utilizada no tenía como objetivo eliminarlas. Las atipias de las células epiteliales en base líquida fueron más fáciles de identificar al carecer de elementos que las ocultaran como el moco y la sangre; las irregularidades de los núcleos son fáciles de observar, de igual forma que el contorno nuclear irregular, así también los halos perinucleares (**Figura 1B**) y la atipia de las células escamosas, que muestran una ligera alteración de la relación núcleo y citoplasma debido al agrandamiento del núcleo (dos veces y media más que el tamaño de una célula intermedia), clasificación según Bethesda.⁶

Dentro de la flora patógena hallada en éstas muestras se observaron *Actinomyces* (sp) y flora bacteriana sugestiva de vaginosis, microorganismos que también estuvieron presentes en los extendidos convencionales. La *Trichomona vaginalis* (**Figura 1C**) solo se registró en la citología en base líquida utilizando los criterios morfológicos asociados con esta infección.^{33, 34}

En la actualidad la adquisición por parte de la Facultad de Citohistología del equipo manual para la técnica de base líquida de la casa comercial *Becton Dickinson*, nos permite enriquecer nuestra experiencia en el campo de la investigación, proponiendo nuevos temas tanto en citología vaginal como no ginecológica, y la aplicación de otras técnicas como la prueba de detección del HPV.^{35, 36}

Haciendo una revisión acerca del tema se encuentra una publicación del Ministerio de Salud y Protección Social y del Instituto Nacional de Cancerología Empresa Social del Estado en su “PLAN NACIONAL PARA EL CONTROL DEL CÁNCER EN COLOMBIA 2012-2020”. Se plantea una propuesta para 2013 sobre la transición de la tamización de cáncer de cuello uterino, de citología a pruebas moleculares de detección temprana de VPH en las cinco principales ciudades del país (Bogotá, Medellín, Cali, Barranquilla y Bucaramanga)”. Con ello se ratifica la necesidad de reemplazar la citología convencional por la de base líquida y el uso de pruebas complementarias más sensibles y reproducibles, donde la citología no estaría como prueba primaria para tamizaje, sino como ayuda en los casos de control para mujeres con diagnósticos de ASC-US y anomalías de células epiteliales, que sería un trabajo en conjunto de aplicación de estas técnicas. El cambio obliga a los profesionales a ampliar su conocimiento en la aplicación de nuevas tecnologías y en el manejo de los resultados.

Referencias

- Albujar P. Reseña histórica de la citología diagnóstica. *Ginecol. Obstetr [serie en Internet]*. 2001 [citado 20 Feb 2015]; 47(2): [aprox. 3 p.]. Disponible en: http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/ginecologia/vol_47n2/resena_histo.htm
- Cancers of the female reproductive tract. In: Stewart B, Kleihues P, editors. *World Cancer Report*. Lyon: WHO, IARC; 2003. p. 215-22.
- Conference on the State of the Art in Quality Control Measures for Diagnostic Cytology Laboratories. Atlanta, Georgia, March 1-2, 1988. *Proceedings. Acta Cytol.* 1989 Jul; 33(4):423-90.
- Wei Q, Liu J, Zhang Z, Yang Q, Zhao T. Morphological features of cell blocks prepared from residual liquid-PREP samples can distinguish between high-grade squamous intraepithelial lesions and squamous cell carcinomas. *Acta Cytol.* 2011; 55(3): 245-50.
- Sáez de Santamaría J, Rodríguez Costa J, de Agustín Vázquez, A. *Citología Líquida*. Madrid: Díaz de Santos; 2006.
- Shah P, Deshmukh R. Exfoliative cytology and cytocentrifuge preparation of oral premalignant and malignant lesions. *Acta Cytol.* 2012; 56(1):68-73.
- Fadda G, Rossi ED. Liquid-based cytology in fine-needle aspiration biopsies of the thyroid gland. *Acta Cytol.* 2011; 55(5):389-400.
- Yoshida T, Sano T, Kanuma T, Inoue H, Itoh T, Yazaki C, et al. Usefulness of CINtec(R) PLUS p16/Ki-67 double-staining in cytological screening of cervical cancer. *Acta Cytol.* 2011; 55(5):413-20.
- Lee JK, Choi ER, Jang TH, Chung YH, Jang KT, Park SM, et al. A prospective comparison of liquid-based cytology and traditional smear cytology in pancreatic endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration. *Acta Cytol.* 2011; 55(5):401-7.
- Kaminsky DB. Transforming cytology. *Acta Cytol.* 2011; 55(3):225-6.
- Wilbur DC. Digital cytology: current state of the art and prospects for the future. *Acta Cytol.* 2011;55(3):227-38.
- Soost HJ, Lange HJ, Lehmacher W, Ruffing-Kullmann B. The validation of cervical cytology. Sensitivity, specificity and predictive values. *Acta Cytol.* 1991 Jan; 35(1):8-14.
- Hutchinson ML, Isenstein LM, Goodman A, Hurley AA, Douglass KL, Mui KK, et al. Homogeneous sampling accounts for the increased diagnostic accuracy using the ThinPrep Processor. *Am J Clin Pathol.* 1994 Feb; 101(2):215-9.
- Koss LG. Utility of liquid-based cytology for cervical carcinoma screening. *Cancer.* 2000 Feb 25; 90(1):67-9.
- Takahashi M, Naito M. Application of the CytoRich monolayer preparation system for cervical cytology. A prelude to automated primary screening. *Acta Cytol.* 1997 Nov; 41(6):1785-9.
- Gutman S. Labeling liquid-based systems: FDA clarification. *Acta Cytol.* 2000 Nov; 44(6):1120.
- Taoka H, Yamamoto Y, Sakurai N, Fukuda M, Asakawa Y, Kurasaki A, et al. Comparison of conventional and liquid-based cytology, and human papillomavirus testing using SurePath preparation in Japan. *Hum Cell.* 2010 Nov; 23(4):126-33.
- Rodríguez P, Puerto M. Comparación entre las técnicas de citología compartida: convencional vs. base líquida. *Repert Med Cir.* 2011; 20(4): 240-4.
- Colombia. Ministerio de Salud. Resolución número 5810 de 1976 (Julio 26) por la cual se regula la actividad de los citotecnólogos
- Colombia. Congreso. Ley 9 de 1979 **por la cual se dictan Medidas Sanitarias**
- Colombia. Congreso. Ley 100 de 1993 (Diciembre 23) por la cual se crea el sistema de seguridad social integral y se dictan otras disposiciones
- Colombia. Consejo Nacional de Seguridad Social en Salud. Acuerdo 117 de 1998 (Diciembre 29) por el cual se establece el obligatorio cumplimiento de las actividades, procedimientos e intervenciones de demanda inducida y la atención de enfermedades de interés en salud pública.
- Colombia. Ministerio de Salud. Resolución 4547 de 1998 Por la cual se definen los exámenes de laboratorio en alimentos, bebidas, medicamentos, cosméticos, insumos para la salud y productos varios de interés en salud pública, que deben realizar los laboratorios de salud pública departamentales y distritales, los laboratorios clínicos y los laboratorios de citohistopatología.
- Colombia. Congreso. Ley 872 de 2003 por la cual se crea el sistema de gestión de la calidad en la Rama Ejecutiva del Poder Público y en otras entidades prestadoras de servicios.
- Colombia. Ministerio de Salud. Decreto 2309 de 2002 (Octubre 15) por el cual se define el Sistema Obligatorio de Garantía de Calidad de la Atención de Salud del Sistema de Seguridad Social en Salud
- Colombia. Ministerio de la Protección Social. Decreto 1011 de 2006 (Abril 3) por el cual se establece el Sistema Obligatorio de Garantía de Calidad de la Atención de Salud del Sistema General de Seguridad Social en Salud
- Colombia. Ministerio de la Protección Social. Resolución 1043 de 2006 (Abril 3) por la cual se establecen las condiciones que deben cumplir los Prestadores de Servicios de Salud para habilitar sus servicios e implementar el componente de auditoría para el mejoramiento de la calidad de la atención y se dictan otras disposiciones.
- Colombia. Ministerio de la Protección Social. Ley 2680 de 2007 por la cual se modifica parcialmente la Resolución 1043 de 2006 y se dictan otras disposiciones
- Colombia. Ministerio de la Protección Social. Decreto 2323 de 2006 (Julio 12) por el cual se reglamenta parcialmente la ley 09 de 1979 en relación con la Red Nacional de Laboratorios y se dictan otras disposiciones
- Colombia. Ministerio de Salud. Resolución 412 de 2000 por la cual se establecen las actividades, procedimientos e intervenciones de demanda inducida y obligatorio cumplimiento y se adoptan las normas técnicas y guías de atención para el desarrollo de las acciones de protección específica y detección temprana y la atención de enfermedades de interés en salud pública
- Gill GW. The Shandon Cytospin 2 in diagnostic cytology. In: *Cytospin2 Handbook*. Sewickley, PA: Shandon Southern Instruments; 1982. p. 11-52.
- Thermo Electron Corporation. *Shandon Cytospin 4 Manual de operaciones*. 4a ed. Pittsburgh: The Corporation; 2004.
- Noel JC, Engohan-Aloghe C. Morphologic criteria associated with *Trichomonas vaginalis* in liquid-based cytology. *Acta Cytol.* 2010 Jul; 54(4):582-6.
- Castle PE, Hildesheim A, Schiffman M, Gaydos CA, Cullen A, Herrero R, et al. Stability of archived liquid-based cytologic specimens. *Cancer.* 2003 Oct 25; 99(5):320-2.
- Hayama FH, Motta AC, Silva AP, Migliari DA. Liquid-based preparations versus conventional cytology: specimen adequacy and diagnostic agreement in oral lesions. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2005 Mar; 10(2):115-22.
- Wen CH, Tsao SC, Su YC, Wu CC, Chai CY. Utility of the capsule-based technique for cell block preparation-in body fluids and Liquid-PREP specimens. *Acta Cytol.* 2011; 55(5):460-6.

CIRUGÍA DE PTERIGIO

HOSPITAL DE SAN JOSÉ DE BOGOTÁ DC

Ricardo Carvajal MD*, Ana Maria Aroca MD**, Diana Lucia Cifuentes MD***

Resumen

El pterigio, degeneración corneana no involutiva, es una alteración inflamatoria y proliferativa de la superficie ocular con engrosamiento y degeneración elastótica de la conjuntiva. La exposición a radiación solar ultravioleta, calor, polvo y agentes virales participan en su evolución. *Objetivo:* describir los resultados de cirugía de pterigio en el Hospital de San José de Bogotá DC. *Método:* serie de casos de todos los pacientes con este diagnóstico operados entre enero 2010 y diciembre 2011. *Resultados:* se revisaron 176 historias y se incluyeron 113 ojos. Las complicaciones más frecuentes fueron dellen corneano 7,9%, reproducción 5% y retracción de plastia 3,5%, identificadas en los primeros tres meses posoperatorios. La frecuencia de reproducción fue mayor en los casos de pterigio reproducido (33%), en comparación con el primario 4,4%. *Conclusión:* a pesar de los efectos secundarios conocidos de la mitomicina, quienes la usaron en el posoperatorio en dosis bajas no presentaron efectos adversos y su uso fue seguro. Dado el bajo porcentaje de reproducción en este estudio, se recomienda que en la resección de pterigios extensos o reproducidos, sea considerado el uso de membrana amniótica.

Palabras clave: pterigio, conjuntiva.

PTERYGIUM SURGERY AT HOSPITAL SAN JOSÉ - BOGOTÁ DC

Abstract

Pterygium refers to a corneal degeneration not capable of involution constituting an inflammatory and proliferative alteration of the ocular surface characterized by elastotic growth and degeneration of the conjunctiva. It is associated with and thought to be caused by, ultraviolet-light exposure, heat, dust and viral agents. *Objective:* to describe pterygium removal surgery results obtained at Hospital de San José, Bogotá DC. *Method:* case series of all patients with this diagnosis operated between January 2010 and December 2011. *Results:* we reviewed 176 clinical records and included 113 eyes. Most frequent complications were corneal dellen 7.9%, recurrence 5% and plasty retraction 3.5%, identified in the first three months after the surgery. They were more usual in the cases of reproduced pterygium (33%), compared with primary pterygium 4.4%. *Conclusion:* despite the known side effects of mitomycin patients who received low-dose mitomycin after surgery did not experience adverse effects and its use was safe. Due to the low percent of recurrence found in this study, the use of amniotic membrane is recommended for extensive pterygium removal and for regrown pterygium excision.

Key words: pterygium, conjunctiva

Fecha recibido: noviembre 25 de 2014 - Fecha aceptado: diciembre 12 de 2014

* Instructor Asociado. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

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

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

Merideidy Plazas Vargas. Asesora metodológica. Profesora Asociada de Epidemiología. División de Investigaciones FUCS.

Introducción

Desde épocas remotas el pterigio se ha definido como una proliferación fibrovascular de la conjuntiva que invade la córnea y ha sido objeto de numerosos estudios en medicina que datan desde 1000 a.C. En la india, Susruta, considerado como el primer cirujano oftalmólogo, describió con precisión el pterigio, su tratamiento, así como su fácil recidiva.¹ Hipócrates (469 a.C) sugirió el tratamiento con zinc, cobre, hierro, bilis, orina y leche materna. Celso (50 d.C.) y Galeno (131 d.C.) trataron el pterigio con soluciones de vino blanco, vinagre, azúcar, así como su pinzamiento y resección.²

La palabra pterigio se deriva de la raíz griega pteron; pteryx que significa “ala” y el sufijo ion como diminutivo. Se clasifica bajo la categoría de las degeneraciones corneanas no involutivas, considerado como una alteración inflamatoria y proliferativa de la superficie ocular³, donde los estudios histopatológicos revelan engrosamiento y degeneración elástica de la conjuntiva, con epitelio normal o displasia leve. En la cabeza del pterigio se encuentran fibroblastos de la sustancia propia, que presentan daño actínico y producen fibras elásticas y colágeno anormal, invadiendo el subepitelio corneano y la membrana de Bowman.⁴

Dushku y col.⁵ utilizando tinciones inmunohistoquímicas mostraron que las células anormales limbares producen metaloproteinasas de la matriz capaces de producir lisis del colágeno fibrilar de la membrana de Bowman. La exposición crónica a la radiación solar ultravioleta, el calor y el polvo, así como agentes virales, son los mecanismos más comunes que participan en su evolución. Estudios recientes han relacionado esta patología con alteración de la expresión de la proteína P-53 en las células madre del limbo.⁴

Su incidencia varía entre 7 y 30%, más común en climas cálidos y secos, predomina en áreas rurales en países comprendidos entre 0° y 30° de latitud norte y sur donde la intensidad de la radiación ultravioleta es más elevada, también su prevalencia es mayor en el grupo poblacional entre 40 y 50

años de edad y su distribución por sexo es similar.¹ El tratamiento del pterigio es quirúrgico. Existen varias técnicas lo que evidencia que no hay una universalmente exitosa.

Cirugía

En la cirugía del pterigio el tejido anormal se retira de la córnea y la esclera. A través de los años, los cirujanos han utilizado técnicas diferentes para disminuir la probabilidad de recurrencia, incluyendo el tratamiento con radiación y uso de productos farmacológicos. Cada una tiene riesgos que pueden causar severos defectos epiteliales y perforación ocular.⁶

Resección del pterigio con técnica de esclera desnuda: en la cirugía tradicional (esclera desnuda) la resección deja la esclera al descubierto, la recuperación se produce entre dos y cuatro semanas y cursa con sensación molesta leve a moderada. La tasa de reproducción es alta, cerca del 50%, y en algunos casos el pterigio reproducido es más grande que el original.⁶

Resección de pterigio con plastia conjuntival (autoinjerto): la cirugía con autoinjerto conjuntival es el procedimiento que más se realiza en la actualidad, teniendo en cuenta que ha mostrado un menor riesgo de recurrencia. Con esta técnica el pterigio se retira y se coloca un injerto de conjuntiva bulbar superior que se fija con puntos separados ya sea con sutura absorbible o no^{7,8} (**Figura 1**).

Resección del pterigio con trasplante de membrana amniótica: es un procedimiento eficaz y seguro. Ofrece una alternativa práctica para pterigos extensos. El injerto de membrana amniótica se ha utilizado desde la década de 1940 y ha demostrado que tiene un fuerte efecto adhesivo. El uso de un injerto amniótico facilita la epitelización y tiene efectos anti-inflamatorios. Puede fijarse a la esclerótica con suturas o con adhesivo tisular^{7,8} (**Figura 2**).

Materiales y métodos

Se estudió una serie de casos revisando 176 historias clínicas con diagnóstico y cirugía de pterigio. Se exclu-

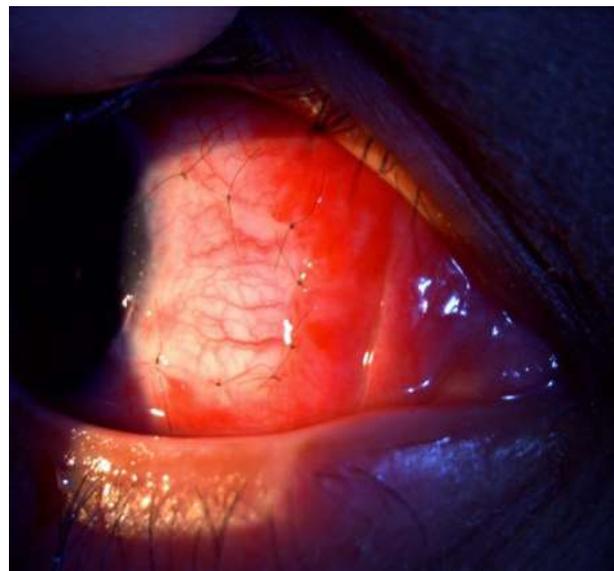
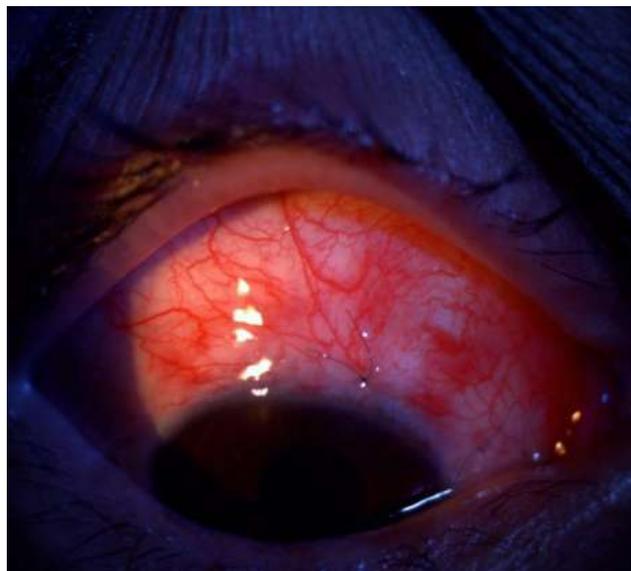


Figura 1. Resección de pterigio con plastia conjuntival.

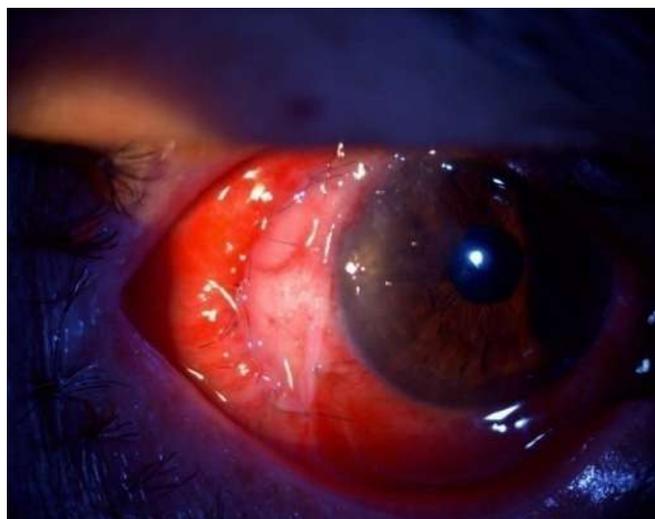


Figura 2. Resección del pterigio con trasplante de membrana amniótica.

yeron aquellos que no completaran por lo menos tres meses de control posoperatorio. Las variables analizadas fueron: técnica quirúrgica, edad, sexo, localización del pterigio, cirugía primaria o reproducción, uso o no de mitomicina y complicaciones quirúrgicas, que se evaluaron hasta los tres meses posoperatorios. Las variables cualitativas se analizaron con frecuencias relativas y absolutas. Las cuantitativas con medidas de tendencia central y dispersión. Los datos se analizaron en *Stata 12*.

Resultados

Se revisaron 176 historias y se incluyeron 93 pacientes para un total de 113 ojos. La edad mediana fue 47 años (RIQ 37-56); 31% fueron hombres (35). En 87% el pterigio fue unilateral y 13% bilateral. La localización más frecuente fue en conjuntiva nasal (96%). El 54% de los ojos afectados fueron izquierdos (**Tabla 1**). La frecuencia de reproducción fue 5.3%. Se hallaron cinco casos de reproducción del pterigio primario (4.4%) y uno de reproducido. Presentaron complicaciones 21 pacientes, a nueve (18%) se les identificó dellen corneano en los primeros quince días posoperatorios y fueron tratados con lubricación intensiva logrando resolución total, cuatro casos de retracción mínima de la plastia que no presentaron reproducción, uno de granuloma piógeno el día 22 posoperatorio y otro de dellen escleral (**Tabla 2**). Ningún paciente desarrolló más de una complicación y no se presentó ninguna asociada con el uso de mitomicina postoperatoria.

Se intervinieron cinco con pterigio reproducido, a tres se les colocó injerto de membrana amniótica más mitomicina postoperatoria. Se realizaron cuatro trasplantes de membrana amniótica, tres de ellos fueron por pterigos reproducidos, de los cuales solo en un paciente se presentó nueva reproducción.

Tabla 1. Características generales de la población

Características demográficas	n=93	(%)
edad promedio (DE)	48.19	14.05
Sexo		
masculino	35	31
Localización del pterigio	n = 113 (ojos)	
nasal	108	96
Lateralidad		
izquierdo	61	54

Tabla 2. Complicaciones postoperatorias

	n=113	(%)
Reproducción de pterigio primario	5	4,4
Reproducción de pterigio reproducido	1	0,88
Dellen corneano	9	8
Dellen escleral	1	0,88
Retracción de la plastia	4	3,5
Granuloma piógeno	1	0,88

Discusión

La frecuencia de reproducción de la cirugía de pterigio en el Hospital de San José de Bogotá DC fue de 5%, que es similar a la publicada en la literatura, la cual se reporta entre 2% y 39%.^{1,9} La frecuencia de reproducción varía no solo por las diferentes técnicas quirúrgicas sino por la población estudiada. En pterigos reproducidos fue 20%, similar a la reportada en el estudio de Karabatsas y col. con 23%.¹⁰ En el mismo estudio, la frecuencia de reproducción del pterigio primario fue de 23, 2% más alta que la obtenida en nuestro trabajo (4.4%).

En el estudio de Cardilo y col.¹¹ se demostró que el uso de mitomicina C durante 7 a 14 días fue seguro y podría reducir el riesgo de complicaciones posoperatorias al utilizarlo por cortos períodos, conclusión que está de acuerdo con nuestros resultados por lo que podemos recomendar el uso de mitomicina C tópica posoperatoria en dosis bajas (0,04%) y por poco tiempo (10 días).

De acuerdo con nuestros resultados el uso de membrana amniótica en resección de pterigos extensos o reproducidos podría considerarse como una buena alternativa para evitar la reproducción, planteándose la posibilidad de nuevos estudios con más tiempo de seguimiento y mayor número de pacientes.

Referencias

1. Arenas E. ¿Qué es un pterigión reproducido en la era actual? . Arch Soc Esp Oftalmol. 2012;87(5):137-8.
2. Rojas-Ávarez E. Cirugía del pterigion: una historia que aún no termina. Arch Soc Esp Oftalmol. 2008;83(5):333-4.
3. Smolin G, Foster CS, Azar DT, Dohlman CH, editors. Smolin and Thoft's The Cornea: Scientific Foundations and Clinical Practice. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
4. Golu T, Mogoantă L, Streba CT, Pirici DN, Mălăeșcu D, Mateescu GO, Mușiu G. Pterygium: histological and Immunohistochemical aspects. Rom J Morphol Embryol. 2011; 52(1):153-8.
5. Dushku N, John MK, Schultz GS, Reid TW. Pterygia pathogenesis: corneal invasion by matrix metalloproteinase expressing altered limbal epithelial basal cells. Arch Ophthalmol. 2001; 119(5): 695-706.
6. Harvard Eye Associates [página en Internet]. California: The Association; c2015. [citado 20 Feb 2015]. Pterygium No-Stitch Surgery; [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <http://www.harvardeye.com/procedures/pterygium.html>
7. Alvarez de Toledo Elizalde JP, Fideliz de la Paz DM. Pterigión: caso clínico y revisión. Arch. Soc. Canar Oftal [serie en Internet]. 2003 [citado 12 Ago 2002]; 14: [aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://www.oftalmo.com/sco/revista-14/14sco10.htm>
8. Alemañy González J, Camacho Rúaigip F. Usos de la membrana amniótica humana en oftalmología. Rev Cubana Oftalmol.2006; 19(1): 1-7.
9. Viso E, Gude F, Rodríguez-Ares MT. Prevalence of pinguecula and pterygium in a general population in Spain. Eye (Lond). 2011 Mar;25(3):350-7.
10. Karabatsas CH, Marsh GW, Cook AM, Cook SD. Different therapeutic approaches and outcome in the treatment of pterygium. Eur J Ophthalmol. 1998 Jul-Sep;8(3):148-52.
11. Cardillo JA, Alves MR, Ambrosio LE, Poterio MB, Jose NK. Single intraoperative application versus postoperative mitomycin C eye drops in pterygium surgery. Ophthalmology. 1995 Dec;102(12):1949-52.

URGENCIAS: USO DE LA ESCALA DE SEVERIDAD BAP-65 PARA VALORACIÓN DE ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA EXACERBADA

Miguel Ángel Saavedra MD*, Héctor Daniel Salamanca MD**, Libardo Andrés Carvajal MD**

Resumen

Clasificar la severidad de las exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un reto porque no hay una escala unificada y específica. El objetivo del estudio es utilizar la escala BAP-65 para relacionar manejo ambulatorio, intrahospitalario, necesidad de unidad de cuidados intensivos, ventilación mecánica y mortalidad. *Materiales y métodos:* estudio de cohorte descriptiva retrospectiva de pacientes con EPOC exacerbado que ingresaron al servicio de urgencias del Hospital de San José de Bogotá DC en el período 2011-2012. *Resultados:* de 252 pacientes 28 correspondieron a clasificación BAP-65: I (11.11%), 146 a BAP-65: II (57.9%), 70 a BAP-65: III (27.8%), 7 a BAP-65: IV (2.8%) y uno a BAP-65: V (0.39%). Ocho requirieron ventilación mecánica invasiva (3.1%), 11 hospitalización en UCI (4.3%) y se presentó una mortalidad (0.4%). Los que requirieron ventilación mecánica correspondieron a la escala III. Los días de hospitalización aumentaron con el grado de severidad de la escala. El único caso de mortalidad fue grado IV. *Conclusiones:* la escala BAP-65 se relaciona con el aumento de los días de hospitalización, manejo en UCI y mortalidad. Se requiere un estudio con mayor número de pacientes grado V para definir su conducta clínica.

Palabras clave: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, exacerbación, clasificación, comorbilidades, mortalidad.

Abreviaturas: EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

EMERGENCY ROOM: USE OF BAP-65 SYSTEM FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE EXACERBATIONS EVALUATION

Abstract

Classifying the severity of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbations is challenging for no validated or specific assessment tool is available. The objective is to use the BAP-65 system to correlate outpatient management, in-patient management, referral to the intensive care unit, mechanical ventilation and mortality. *Materials and Methods:* a retrospective descriptive cohort of patients with exacerbated COPD who were admitted to the Emergency Ward at Hospital de San José of Bogotá DC between 2011 and 2012. *Results:* out of 252 patients, 28 corresponded to BAP-65 risk class I (11.11%), 146 to BAP-65 class II (57.9%), 70 to BAP-65 class III (27.8%), 7 to BAP-65 class IV (2.8%) and one to BAP-65 class V (0.39%). Eight patients required invasive mechanical ventilation

Fecha recibido: noviembre 27 de 2014 -Fecha aceptado: enero 7 de 2015

* Especialista en cirugía vascular y medicina de urgencias. Instructor Asociado, Coordinador del programa de medicina de urgencias, 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.

Liceth Villamizar, asesora metodológica. Profesora Asistente, División de Investigaciones. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC, Colombia.

(3.1%), eleven were hospitalized in the ICU (4.3%) and mortality rate was 0.4%. Those who required mechanical ventilation corresponded to class III. Length of hospital stay increased as the BAP-65 score increased. The only case of mortality was listed in class IV. Conclusions: the BAP-65 system correlates with an increase of length of hospital stay, management at the ICU and mortality. A study including a greater number of patients in class V to define clinical management is needed.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, exacerbation, classification, commorbidities, mortality

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad prevenible y tratable, con afectación sistémica extrapulmonar que puede contribuir a la gravedad en algunos pacientes.¹ A nivel mundial se encuentra en el centro de atención debido a su alta prevalencia, mortalidad y morbilidad.² Es reconocida como la cuarta causa de muerte en Estados Unidos con más de 120.000 muertes anuales. Su prevalencia e impacto ha aumentado a lo largo de las décadas dada la epidemia del tabaquismo y está proyectado que será la tercera causa de muerte en 2020.³

Las exacerbaciones de la EPOC son una causa frecuente de consulta en los servicios de urgencias y son un problema de gran importancia clínica dado el deterioro en la función respiratoria de los pacientes y los costos para los sistemas de salud.⁴ No existe un criterio absoluto para clasificar la gravedad. Se consideran dos escalas: índice de bode como predictor de mortalidad a un año y la GOLD para paciente con EPOC estable según limitación al flujo aéreo, número de exacerbaciones y síntomas.⁵ Se intentan establecer factores de riesgo que permitan predecir qué pacientes con exacerbación de EPOC necesitan hospitalización y de estos cuáles pueden morir.

En la actualidad la medición más aceptada de la gravedad de la exacerbación está dada por los valores de los gases arteriales respirando aire ambiente (PaCO_2 60 mm Hg). La aparición de esputo purulento es indicación suficiente para iniciar antibióticos. El tratamiento de las exacerbaciones de la EPOC puede darse en el ámbito domiciliario, hospitalario o en la UCI y está basado en oxigenoterapia, tratamiento broncodilatador,

glucocorticoides, manejo antibiótico, estimulantes respiratorios, soporte ventilatorio y ventilación mecánica invasiva o no.

La escala BAP-65 fue validada en el año 2009 analizando 88.074 pacientes entre 2004 y 2006. Se correlacionó bien con la necesidad de ventilación mecánica y mortalidad hospitalaria. La mortalidad global fue cercana a 4%, la cual se elevó con el aumento de grado en la clasificación BAP-65 que va desde <1 % en la clase I a > 25 % en la V. La necesidad de ventilación mecánica tiene un comportamiento similar que va desde 2 % hasta 55 %.^{6,7} Los criterios que constituyen dicha escala son: a) BUN > 25; b) alteración de la conciencia según la escala Glasgow < 15; c) pulso > 109 y d) edad > 65 años. La escala presenta cinco grados definidos de la siguiente manera:

- I. Pacientes sin ninguno de los criterios.
- II. Pacientes mayores de 65 años y que no cumplan los criterios restantes.
- III. Mayores de 65 años con uno de los criterios restantes.
- IV. Mayores de 65 años con dos de los criterios restantes.
- V. Pacientes con todos los criterios.

Los intentos de tratamiento ambulatorio en casos de exacerbación aguda sin alto riesgo de muerte han sido muy limitados, mientras que las altas precoces con soporte social y supervisión médica han sido mucho más exitosas.^{8,9}

La necesidad de estratificar la exacerbación de la EPOC en los servicios de urgencias de manera rápida y segura para tomar conductas clínicas nos impulsó

a realizar este trabajo. No existe en la actualidad un estudio de validación de la escala en nuestro país. Es una manera rápida y segura para determinar el riesgo en los pacientes que ingresan al servicio de urgencias por exacerbación de la EPOC y se busca analizar el comportamiento de variables clínicas en los pacientes que acudieron al Hospital de San José de Bogotá DC entre los años 2011 y 2012. El objetivo del estudio es clasificar los pacientes según la escala BAP-65 con el fin de relacionar las variables clínicas: días de hospitalización, días de manejo en UCI, necesidad de ventilación mecánica y mortalidad.

Materiales y métodos

Estudio de cohorte descriptiva retrospectiva de pacientes con diagnóstico principal de EPOC exacerbado que ingresaron a urgencias del Hospital de San José de Bogotá DC durante el período 2011- 2012, utilizando el registro de la base de datos con los códigos CIE-10: J440 (EPOC con infección aguda de las vías respiratorias inferiores), J441 (EPOC con exacerbación aguda no especificada) y J449 (EPOC no especificada). Se revisaron las historias clínicas para clasificar a los pacientes con la escala de severidad BAP-65. Se recolectaron los datos de características clínicas, sexo, tiempo en el servicio de urgencias, remisión a UCI, días de hospitalización, días de manejo en UCI, necesidad de ventilación mecánica, comorbilidades (hipertensión arterial, enfermedad renal crónica, falla cardíaca, diabetes mellitus, cirrosis hepática y enfermedad coronaria) y mortalidad intrahospitalaria.

La base de datos se construyó en *Microsoft Excel 2011*® y el análisis estadístico en *Stata versión 12.0*. Se realizó un análisis descriptivo. Las frecuencias absoluta y relativa se presentan para grados de severidad, comorbilidades, necesidad de ventilación mecánica y manejo en UCI. La edad, días de hospitalización y días de manejo en UCI se registraron con medidas de tendencia central. El estudio fue aprobado por el comité de investigaciones de la facultad de medicina de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud Bogotá DC.

Resultados

De 1.154 pacientes ingresados en la base de datos como posible EPOC, 697 (60.39 %) no se confirmó dicho diagnóstico. De los restantes 457 pacientes, un total de 252 historias (55.14%) tenían datos completos para ser analizadas en el estudio.

La edad promedio fue 76.5 años (DE \pm 10.48). La mayoría fueron mujeres con 54.37 % (n=137). La comorbilidad más frecuente fue hipertensión arterial con 68.25 % (n= 172). Cuarenta pacientes (15.87 %) tenían diabetes mellitus. Tanto la falla cardíaca como la enfermedad coronaria presentaron igual porcentaje (11.51 %, n= 29), falla renal 4.76 % (n= 12) y 0.79 % (n=2) cirrosis hepática (**Tabla 1**).

De los 252 pacientes que ingresaron para el análisis de datos, 28 correspondieron a clasificación BAP-65: I (11.11 %), 146 a BAP-65: II (57.9 %), 70 a BAP-65: III (27.8 %), 7 a BAP-65: IV (2.8 %) y uno a BAP-65: V (0.39 %) (**Tabla 2**).

De los 252 pacientes ocho requirieron ventilación mecánica invasiva (3.1 %), once hospitalización en UCI (4.3 %) y se presentó un caso de mortalidad (0.4 %). La necesidad de ventilación mecánica invasiva y días de hospitalización en UCI se presentan en la **Tabla 3**.

Tabla 1. Características generales de la población con exacerbación de EPOC, n=252

Características	n (%)
Género	
femenino	137(54,37)
masculino	115(45,63)
Comorbilidades	
hipertensión arterial	172(68,25)
diabetes mellitus	40 (15,87)
falla cardíaca	29 (11,51)
enfermedad coronaria	29 (11,51)
falla renal	12 (4,76)
cirrosis	2 (0,79)

Tabla 2. Pacientes con exacerbación de EPOC

Categoría de BAP-65	n(%)	Media días de hospitalización (DE)
I	28 (11,1)	1,6 (4)
II	146 (57,9)	2 (3,78)
III	70 (27,8)	4,5 (4,37)
IV	7 (2,8)	5 (0 - 46)*
V	1 (0,39)	1†

* Se reporta mediana y rango; † paciente remitido.

Tabla 3. Ventilación mecánica invasiva y manejo en UCI

Clasificación BAP -65	Ventilación mecánica invasiva n= %	Manejo en UCI n= (%)
I	0	0
II	0	2 (0,8)
III	3 (1,2)	6 (2,4)
IV	4 (1,6)	3 (1,2)
V	1 (0,4)	0

Los pacientes con clasificación BAP-65: I (11.11 %) tuvieron 1.6 días como media de hospitalización (DE \pm 4), ninguno requirió ventilación mecánica ni manejo en UCI. El 57.9% con clasificación BAP-65: II tuvieron dos días como media de hospitalización (DE \pm 3.7), ninguno necesitó ventilación mecánica y dos (0.8 %) ingresaron a la UCI; 27.8 % con clasificación BAP-65: III tuvieron 4.5 días como media de hospitalización (DE \pm 4.3), tres (1.2%) requirieron ventilación mecánica y seis (2.4 %) manejo en UCI; los pacientes con clasificación BAP-65: IV tuvieron cinco días como mediana de hospitalización (rango: 0 - 46), cuatro (1.6%) necesitaron ventilación mecánica invasiva y tres (1.2 %) fueron a la UCI. El paciente con clasificación BAP-65: V: (0.4 %) fue remitido a otra institución y no se cuenta con el seguimiento adecuado.

Discusión

De acuerdo con los resultados de nuestro análisis se pudo determinar que los pacientes ingresados al servicio de urgencias del Hospital de San José con diagnóstico de EPOC, más de la mitad correspondía a

la clasificación BAP-65: II (57.9%), de todos los casos 3.2 % requirieron ventilación mecánica invasiva y de ellos el 2 % corresponde a la clasificación IV y V. Los días de hospitalización, la necesidad de ventilación mecánica y de manejo en UCI, aumentan a medida que es mayor la clasificación de la escala BAP-65.

Para patologías con características similares como neumonía y tromboembolismo pulmonar existen múltiples puntuaciones de riesgo, pero en lo que respecta a la exacerbación de EPOC contamos con pocos instrumentos para clasificar su severidad. Shorr AF y cols.⁶ en el estudio de validación de la escala BAP-65 encontraron como edad media 72 años, 46.4% eran hombres y la hipertensión fue la comorbilidad asociada con mayor frecuencia, similar a nuestro análisis; además, determinaron que la mortalidad y tasa de ventilación mecánica se eleva con el aumento en la clasificación en la escala asignada a los pacientes, en comparación con nuestro estudio donde no se puede determinar con claridad el riesgo de muerte para la clasificación V ya que el único paciente fue remitido a otra institución.

La escala de severidad BAP-65 validada para estratificar de manera rápida la severidad de las exacerbaciones de la EPOC se relaciona bien entre nosotros para las clasificaciones I, II, III y IV en cuanto a días de hospitalización, manejo en UCI y ventilación mecánica. El estudio tiene limitaciones porque hemos utilizado datos administrativos para identificar pacientes con exacerbación de la EPOC, los cuales pueden no ser precisos para este fin; asimismo, el carácter retrospectivo de nuestro análisis proporciona datos limitados, dada la necesidad del registro de caracteres en las historias clínicas que no siempre se valoran. Del mismo modo no se solicitaron consentimientos para no reanimación ni la oportunidad en el inicio del manejo médico.

Se logra demostrar que la clasificación en la escala BAP-65 se relaciona bien con resultados clínicos, además de identificar pacientes que al parecer no van a requerir nunca ventilación mecánica (categorías I y II). La escala BAP-65 se relaciona con el aumento de los días de hospitalización, manejo en UCI y mortalidad. Se requiere un estudio con mayor número de pacientes grado V para definir su conducta clínica.

Conclusión

La escala de severidad BAP-65 validada para estratificar de manera rápida la severidad de las exacerbaciones de la EPOC se relaciona bien en nuestro estudio para las clasificaciones I, II, III y IV en cuanto a días de hospitalización, manejo en UCI y ventilación mecánica. Para la clasificación V no se contaron con suficientes datos para determinar los parámetros mencionados antes.

Conociendo las limitaciones de nuestro estudio se podría utilizar la escala BAP-65 en las categorías I, II, III y IV debido a que se relaciona bien con días de hospitalización, días de manejo en UCI, ventilación mecánica y mortalidad. En la categoría V no se contó con datos adecuados para dar una recomendación, se proponen estudios prospectivos para determinar variables clínicas propuestas en todas las categorías.

Referencias

1. Celli BR, MacNee W, Force AET. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*. 2004;23(6):932-46.
2. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest*. 2000; 117(5 Suppl 2):398S-401S.
3. Mason RJ, Courtney Broaddus V, Martin T. Murray and Nadel's textbook of respiratory medicine. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2010.
4. Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J Suppl*. 2003;41:46s-53s.
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Zurich: COPD; 2007.
6. Shorr AF, Sun X, Johannes RS, Yaitanes A, Tabak YP. Validation of a novel risk score for severity of illness in acute exacerbations of COPD. *Chest*. 2011;140(5):1177-83.
7. Tabak YP, Sun X, Johannes RS, Gupta V, Shorr AF. Mortality and need for mechanical ventilation in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: development and validation of a simple risk score. *Arch Intern Med*. 2009;169(17):1595-602.
8. Jeppesen E, Brurberg KG, Vist GE, Wedzicha JA, Wright JJ, Greenstone M, et al. Hospital at home for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 May 16;5: CD003573.
9. Gravil JH, Al-Rawas OA, Cotton MM, Flanigan U, Irwin A, Stevenson RD. Home treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease by an acute respiratory assessment service. *Lancet*. 1998;351(9119):1853-5.



ERITEMA NODOSO

Walter Chaves MD*, Johana González MD**

Resumen

El eritema nodoso es la paniculitis septal más frecuente con nódulos de 1 a 5 cm, inflamatorios, simétricos, dolorosos, eritematosos, casi siempre en la superficie extensora distal de los miembros inferiores. Suelen remitir en forma espontánea, la evolución crónica es rara y se describen múltiples causas de esta patología. Se presentan dos casos: el primero, una mujer de 28 años con cuadro clínico de quince días por absceso en la mama izquierda que requirió drenaje quirúrgico y tratamiento antibiótico, con posterior aparición de lesión en miembro inferior derecho asociada con dolor y fiebre. El segundo, hombre de 49 años de raza negra remitido por cuadro de veinte días con pérdida de peso, dolor torácico opresivo y aparición de nódulos en miembros inferiores, dolorosos a la palpación.

Palabras clave: eritema nodoso, sarcoidosis, paniculitis septal.

ERYTHEMA NODOSUM

Abstract

Erythema nodosum is the most common type of septal panniculitis, characterized by inflammatory, symmetric, tender, erythematous, 1 to 5 cm nodules typically located on the distal anterior aspect of the lower extremities. They often resolve spontaneously, chronic progression is rare and multiple causes have been described for this condition. We report two cases, the first in a 28 year-old woman with complaints for the past 15 days due to a left breast abscess which required surgical drainage and antibiotic treatment, followed by a lesion in the lower right limb associated with pain and fever. The second in a 48 year-old black man, referred for presenting, weight loss, oppressive chest pain and painful nodules in the lower limbs for the past 20 days.

Key words: erythema nodosum, sarcoidosis, septal panniculitis

Fecha recibido: marzo 4 de 2014 - Fecha aceptado: junio 20 de 2014

* Instructor Asociado, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud.
Jefe del Servicio de Medicina Interna, Hospital de San José, Bogotá DC.
Colombia.

** Residente I de Medicina Interna. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC. Colombia.

Introducción

El eritema nodoso es la paniculitis septal más común, con presencia de nódulos eritematosos dolorosos de pocas semanas de evolución y recurrencias raras. Hay regresión espontánea, sin ulceración, cicatrización o atrofia. Es un proceso reactivo cutáneo que puede desencadenarse por una amplia variedad de estímulos: infecciones, sarcoidosis, enfermedades reumatólogicas, inflamatorias del intestino, medicamentos, trastornos autoinmunes, embarazo y enfermedades malignas (Tabla 1).

Tabla 1. Etiología del eritema nodoso

<p>Bacteriana</p> <ul style="list-style-type: none"> estreptococcia tuberculosis yerseniasis salmonellosis campilobacteriasis brucela tularemia mycobacterias atípicas chancroide meningococcemia difteriosis corynebacteriosis arañazo de gato shigelosis neisseriosis sífilis leptospirosis linfogranuloma venéreo mycoplasmosis 	<p>Medicamentos</p> <ul style="list-style-type: none"> anticonceptivos orales penicilina minociclina sulfonamidas tiazidas nitrofurantoina vacuna de la hepatitis B interleucina 2 talidomida <p>Enfermedades malignas</p> <ul style="list-style-type: none"> linfoma no Hodking enfermedad de Hodking leucemia sarcoma radiación carcinoma renal <p>Condiciones misceláneas</p> <ul style="list-style-type: none"> sarcoidosis enfermedad de Crohn enfermedad de Behcet síndrome Reiter síndrome Sweet arteritis de Takayasu embarazos
<p>Viral</p> <ul style="list-style-type: none"> mononucleosis hepatitis B herpes virus citomegalovirus 	
<p>Fúngica</p> <ul style="list-style-type: none"> dermatofitos blastomicosis histoplasmosis coccidioidomicosis esporotricosis aspergillosis 	
<p>Protozoarios</p> <ul style="list-style-type: none"> toxoplasmosis protozoarios ancylostomiasis áscarisis giardiasis amebiasis 	

Casos Clínicos

Caso 1: mujer de 28 años procedente de zona urbana, auxiliar de enfermería con antecedente de absceso en seno izquierdo manejado con drenaje quirúrgico y antibiótico vía oral; consulta por cuadro de ocho días dado por aparición de nódulos en miembros inferiores dolorosos (Figura 1), acompañados de fiebre (38,5°C). En el cultivo del absceso se aisló *Enterococcus faecium*, por lo que se hospitaliza y se inicia manejo con linezolid 600 mg cada 12 horas por 14 días. Serología no reactiva, antígeno de hepatitis B, hepatitis C y *elisa VIH* negativos. La biopsia en piel reporta infiltrado inflamatorio lobulillar y septal, compatible con eritema nodoso.



Figura 1. Nódulos en miembros inferiores.

Caso 2: hombre de 49 años, raza negra, procedente de Bogotá, ocupación guarda de seguridad, ingresa remitido por cuadro de 20 días de fiebre cuantificada (39°C), acompañado de pérdida de peso 6 k, diaforesis nocturna y aparición de nódulos dolorosos en miembros inferiores. Radiografía de tórax con silueta cardíaca de tamaño normal, alteración en el tamaño y en los contornos hiliares que puede relacionarse con adenomegalias (**Figura 2**). Hemocultivos, antígeno de hepatitis B, anticuerpos de hepatitis C y *elisa VIH* negativos y PSA 2.57. Ecocardiograma normal, serología no reactiva, LDH 403, C3 y C4 normales. La biopsia de piel reportó infiltrado inflamatorio lobulillar y septal, compatible con eritema nodoso, tomografía axial computarizada de tórax contrastada muestra adenomegalias mediastinales y lesión nodular en el parénquima pulmonar (**Figura 2**). Por la presentación

del cuadro clínico se considera como primera posibilidad diagnóstica el síndrome de Löfgren.

Características clínicas

El eritema nodoso se caracteriza por un espectro variable de causas clínicas, en este caso dos pacientes que consultan por aparición de nódulos dolorosos como síntoma cardinal, cuya biopsia mostró los hallazgos histológicos típicos de la enfermedad.

Puede ocurrir a cualquier edad, pero la mayoría de los casos aparecen entre la segunda y cuarta décadas de la vida, probablemente debido a la alta incidencia de la sarcoidosis en esta edad.^{1,2} Varios estudios han demostrado que el eritema nodoso es tres a seis veces más frecuente en mujeres que en hombres³, aunque antes de la pubertad es igual.⁴ Las diferencias raciales y geográficas varían en función de la prevalencia de las enfermedades que son factores etiológicos.^{5,6} El cuadro característico es el desarrollo de placas o nódulos eritematosos brillantes, simétricos que van de 1 a 5 cm. Pueden ser más grandes, dolorosos y calientes, suelen localizarse en el área extensora de extremidades inferiores y menos frecuente en otros sitios (brazos, cuello, cara). Su evolución natural es el cambio de coloración a un tono violáceo o purpúreo, luego se tornan amarillentos o verdosos, similares a una equimosis, por eso el nombre de contusiformes; no se ulceran y se resuelven sin dejar cicatriz ni atrofia. Casi siempre se acompañan con fiebre, malestar, artralgias, cefalea y dolor abdominal. Se asocia con varios procesos etiológicos como infecciones, drogas, enfermedades inflamatorias, autoinmunes, embarazo y neoplasias. En un porcentaje considerable 37 a 60% no llega a conocerse la causa subyacente.⁷ Por lo general dura de tres a seis semanas.

El eritema nodoso es el ejemplo de paniculitis septal sin vasculitis. Los septos en el tejido adiposo subcutáneo se infiltran por células inflamatorias que se extienden a las áreas periseptales de los lóbulos de grasa. Por lo general hay infiltrado inflamatorio perivascular superficial y profundo compuesto de linfocitos. El infiltrado inflamatorio en los septos varía con la edad de la lesión. En las tempranas hay edema,

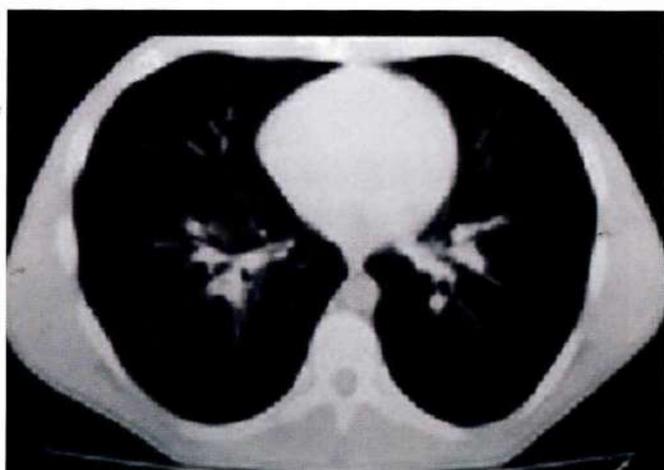


Figura 2. Adenomegalias hiliares y nódulo pulmonar.

hemorragia y neutrófilos que son los responsables del engrosamiento septal³, mientras que la fibrosis, el tejido de granulación periseptal, los linfocitos y las células gigantes multinucleadas son los principales hallazgos de las lesiones en la etapa tardía. En raras ocasiones los eosinófilos son predominantes en las lesiones tempranas.⁸ Aunque la vasculitis no es frecuente, puede presentarse en forma necrotizante con necrosis fibrinoide de las paredes de los vasos en los septos.⁹ En una serie de 79 casos de eritema nodoso¹⁰ la vasculitis leucocitoclásica fue la excepción.¹¹ Los estudios ultraestructurales no han demostrado verdaderas vasculitis, aunque se ha descrito daño de las células endoteliales en los vasos pequeños de los septos de la grasa subcutánea.¹² En la etapa tardía el infiltrado inflamatorio en los tabiques es escaso.¹³

Pronóstico: la mayoría de los casos mejora en forma espontánea en tres a cuatro semanas. Los más severos duran alrededor de seis semanas. Las recaídas no son excepcionales y son más frecuentes en pacientes con eritema nodoso idiopático.¹⁴

Tratamiento: los nódulos regresan en forma espontánea en pocas semanas. El reposo en cama es a menudo el tratamiento suficiente y si es necesario se da aspirina y fármacos antiinflamatorios no esteroideos (naproxeno 500 mg/día). Los corticoesteroides sistémicos no se deben administrar si hay una infección subyacente. Algunos pacientes pueden responder a la colchicina 0.6 a 1.2 mg dos veces al día e hidroxiclороquina 200 mg dos veces al día.²

Sarcoidosis: es una enfermedad sistémica de causa desconocida que se caracteriza por la formación de granulomas inmunes en varios órganos, en especial los pulmones y el sistema linfático. Puede ser el resultado de una reacción granulomatosa exagerada después de la exposición a antígenos no identificados en los individuos genéticamente susceptibles.¹⁵ El síndrome de Löfgren es una presentación aguda que consiste en

artritis, eritema nodoso y adenopatía hiliar bilateral, que ocurre entre 9% y 34% de los casos.¹⁶

Conclusiones

El eritema nodoso, la paniculitis septal más frecuente, es la manifestación de múltiples patologías, su pronóstico y su evolución es excelente; sin embargo, la presencia de una enfermedad subyacente será el factor condicionante más importante para el tratamiento.

Referencias

1. James D.G.: Dermatological aspects of sarcoidosis. *Quart J Med* 28. 109-124.1959
2. Requena L, Sánchez Yus E. Erythema nodosum. *SeminCutan Med Surg*. 2007;26(2):114-25.
3. Söderstrom R.M., Krull E.A.: Erythema nodosum: a review. *Cutis* 21. 806-810.1978; Abstract
4. Gordon H.: Erythema nodosum: a review of one hundred and fifteen cases. *Br J Dermatol* 73. 393-409.1961; Citation
5. Vesey C.M., Wilkinson D.S.: Erythema nodosum. *Br J Dermatol* 71. 139-155.1959;
6. Hens M., Ruiz Moral R., Pérez Jiménez F.: Eritema nodoso: ventajas de un protocolo para su estudio. *Med Clin (Barc)* 89. 638-640.1987; Citation
7. Psychos D.N., Voulgari P.V., Skopouli F.N., et al: Erythema nodosum: the underlying conditions. *Clin Rheumatol* 19. 212-26.2000
8. Winkelmann R.K., Frigas E.: Eosinophilic panniculitis: a clinicopathologic study. *J Cutan Pathol* 13. 1-12.1986
9. White W.L., Hitchcock M.G.: Diagnosis: erythema nodosum or not?. *Semin Cutan Med Surg* 18. 47-55.1999;
10. Sanchez Yus E., Sanz Vico M.D., de Diego V.: Miescher's radial granuloma: a characteristic marker of erythema nodosum. *Am J Dermatopathol* 11. 434-442.1989;
11. Thurber S., Kohler S.: Histopathologic spectrum of erythema nodosum. *J Cutan Pathol* 33. 18-26.2006
12. Honma T., Bang D., Lee S., et al: Ultrastructure of endothelial cell necrosis in classical erythema nodosum. *Hum Pathol* 24. 384-390.1993
13. Snow J.L., Su W.P.: Lipomembranous (membranocystic) fat necrosis: clinicopathologic correlation of 38 cases. *Am J Dermatopathol* 18. 151-155.1996
14. Tanaka M., Inoue K., Yamasaki Y., et al: Erythema nodosum complicated by retrobulbar optic nerve neuritis. *Clin Exp Dermatol* 26. 306-307.2001
15. Valeyre D, Prasse A, Nunes H, Uzunhan Y, Brillet PY, Müller-Quernheim J. Source: Department of Pneumology, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Avicenne University Hospital, Bobigny, France; University Paris 13, octubre 2013.
16. Michael C. Lannuzzi, M.D., Benjamin A. Rybicki, Ph. D., and Alvin S. Teirstein, M.D. Sarcoidosis *N Engl J Med* 2007;

LINFOMA DE CÉLULAS T ASOCIADO CON ENTEROPATÍA TIPO II

Cristian J. Pérez H. MD*, Paula Castro**, José Fernando Polo MD***, Patricia López MD****, Edgardo Yaspe MD*****

Resumen

El linfoma de células T asociado con enteropatía tipo II es una rara variante del T periférico, el cual se puede ubicar en intestino delgado y presenta características inmunofenotípicas específicas. El presente estudio relata el caso de un hombre de 46 años sin antecedentes médicos que presentó perforación del intestino delgado con posterior diagnóstico por histopatología de un linfoma de células T asociado con enteropatía tipo II.

Palabras clave: linfoma, CD56, intestino, células T.

TYPE II ENTEROPATHY-ASSOCIATED T-CELL LYMPHOMA

Abstract

Type II enteropathy-associated T-cell lymphoma is a rare type of peripheral T-cell lymphoma that may involve the small intestine and has specific immunophenotypic features. This study reports the case of a 46-year old male with no history of previous illnesses who presented a small intestine perforation. A hispathologic diagnosis of type II enteropathy-associated T-cell lymphoma was made.

Key words: lymphoma, CD56, intestine, T cells

Fecha recibido: mayo 5 de 2014 - Fecha aceptado: octubre 17 de 2014

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

** Estudiante de Medicina. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

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

**** Patólogo. Instructor Asistente. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

***** Médico oncopatólogo. Profesor Asistente. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

Introducción

El linfoma de células T asociado con enteropatía tipo II (LCTAE) es una neoplasia de origen linfoide de curso clínico agresivo, cuya afectación primaria radica en el tracto gastrointestinal, sin importar su origen o extensión.¹ Los linfomas de células T asociados a enteropatía los clasifica la Organización Mundial de la Salud en dos tipos, el I asociado con enfermedad celíaca que es CD8 y CD56 negativo, mientras el tipo II no tiene asociación y es predominantemente CD8 y CD56 positivo.²

Dentro del diagnóstico diferencial de las enfermedades linfoproliferativas del tracto gastrointestinal CD56 positivas se encuentran el linfoma de células T/NK primario intestinal (tipo nasal), el de células T asociado con enteropatía tipo II (LCTAE) y el de células T hepatoesplénico.^{3,4} De estas enfermedades, el linfoma de células T/NK tipo nasal primario intestinal y el LCTAE se pueden presentar como lesiones del tracto gastrointestinal, pero el T/NK expresa CD56, es negativo para CD8 y positivo para el virus de Epstein Barr (VEB). El LCTAE tiene mal pronóstico con informes en la literatura de supervivencia a dos años del 28%.^{3,4,5} Reportamos un caso sin antecedentes médicos con una neoplasia linfoproliferativa de células T que debuta con perforación intestinal, la cual es reactiva en los estudios de inmunohistoquímica para CD8 y CD56, entidad rara en nuestro medio que merece especial atención por el comportamiento clínico agresivo.

Presentación del caso

Hombre de 46 años de edad que consulta a urgencias por dolor abdominal generalizado de quince días de evolución, diarrea con moco y sin sangre, tratado en un centro de primer nivel con analgésicos sin mejoría clínica. Niega todo tipo de antecedentes personales y familiares. En la clínica se evidencia abdomen blando, depresible, con dolor a la palpación en hipogastrio, signo de Blumberg positivo y ruidos intestinales insinuados. Se inicia tratamiento con meperidina y líquidos endovenosos. Se ordenó una ultrasonografía de abdomen total en la que se observó abundante cantidad de líquido libre en cavidad peritoneal incluyendo

pelvis menor, goteras parietocólicas, perihepático y periesplénico. En el hemograma hay leucopenia de $1.900/\text{mm}^3$ a expensas de neutrófilos con hemoglobina de 14 g/dL hematocrito de 48.1% y recuento plaquetario normal. La radiografía de tórax reveló ascenso de los hemidiafragmas con disminución no homogénea de la transparencia en las bases, debido a densidades lineales largas y gruesas compatibles con bandas de atelectasia plana, escasa cantidad de líquido en la base derecha que se extiende a lo largo de las cisuras y una pequeña cámara de neumoperitoneo de localización subdiafragmática derecha.

Por los hallazgos en la ecografía abdominal y en la radiografía de tórax se considera realizar al paciente una laparotomía exploratoria, en donde se halla una masa que compromete el segmento del meso del intestino delgado, con perforación del mismo que abarca el 100% de la circunferencia, asociada con peritonitis generalizada y plastrón con necrosis del epiplón mayor; se realiza resección segmentaria de intestino delgado y se envía la pieza quirúrgica para estudio anatomopatológico (**Figura 1, A y B**).

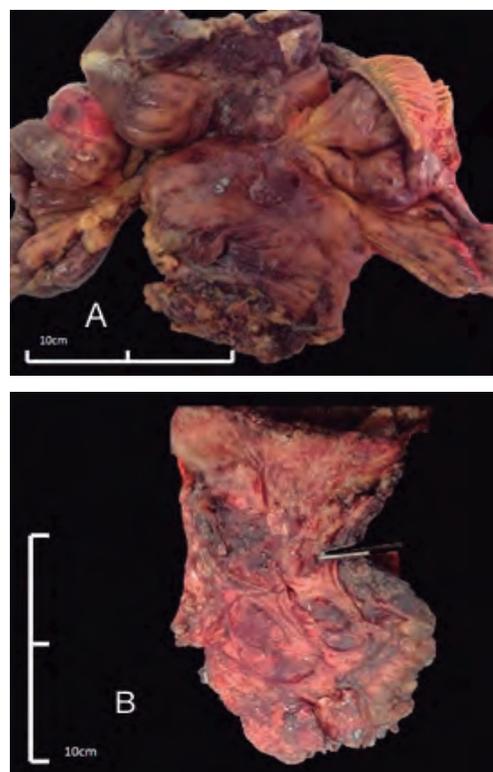


Figura 1. Espécimen quirúrgico que muestra masa en mesenterio (A), que se extiende hacia la mucosa (B).

El análisis reveló la pared del intestino delgado infiltrada en su totalidad por una lesión tumoral maligna constituida por células de tamaño intermedio con núcleos grandes, hipercromáticos, pleomórficos con nucléolo prominente y frecuentes mitosis (**Figuras 2, 3 y 4**). La mucosa intestinal adyacente no muestra alteración de la relación cripta/vellosidad, aumento de los linfocitos intraepiteliales ni borramiento del borde en cepillo (**Figuras 5 y 6**). Los estudios de inmunohistoquímica en las células tumorales son positivas para

CD3, BCL-2, CD7, CD8 y CD56, con un índice de proliferación celular Ki-67 del 95% (**Figura 7**); CD4 y LMP-1 fueron negativos.

Dados los antecedentes del paciente, la presentación clínica y los hallazgos histológicos y de inmunohistoquímica se diagnosticó un linfoma de células T asociado con enteropatía tipo II, por lo cual, el paciente es remitido a otra institución para ser evaluado por oncología y continuar el tratamiento para su enfermedad.

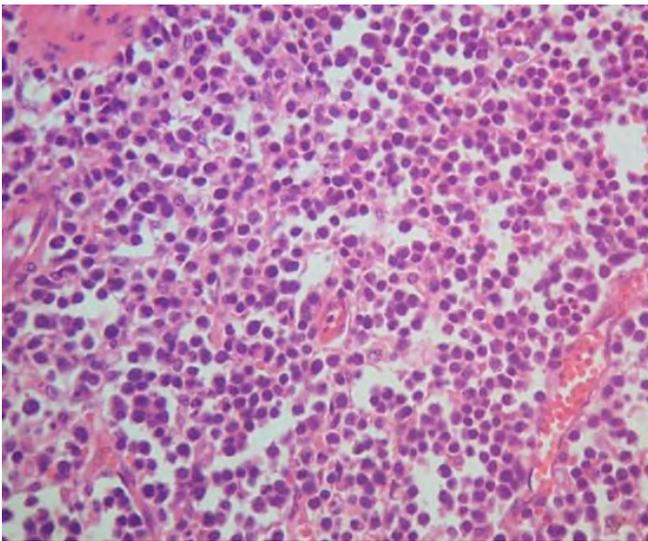


Figura 2. Neoplasia constituida por células de tamaño intermedio con núcleos grandes, hipercromáticos, pleomórficos con nucléolo prominente y frecuentes mitosis.

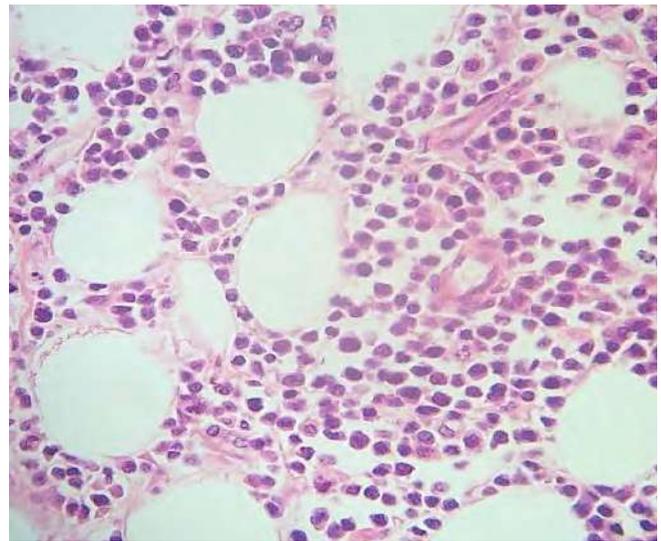


Figura 4. Las células neoplásicas junto con los adipocitos del mesenterio.

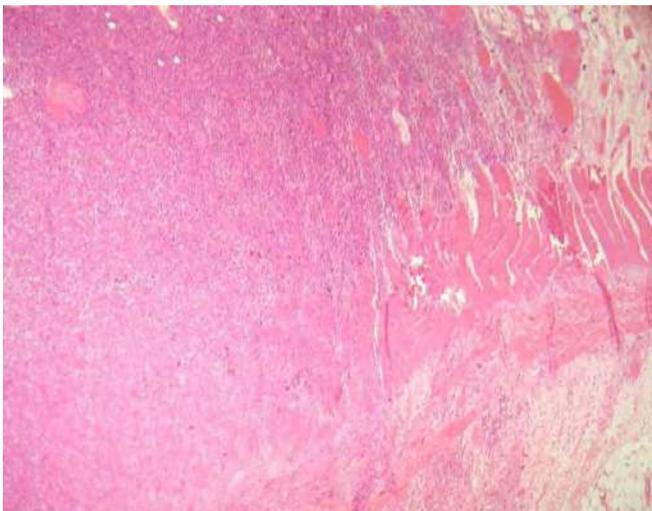


Figura 3. El tumor infiltra todas las capas del intestino.

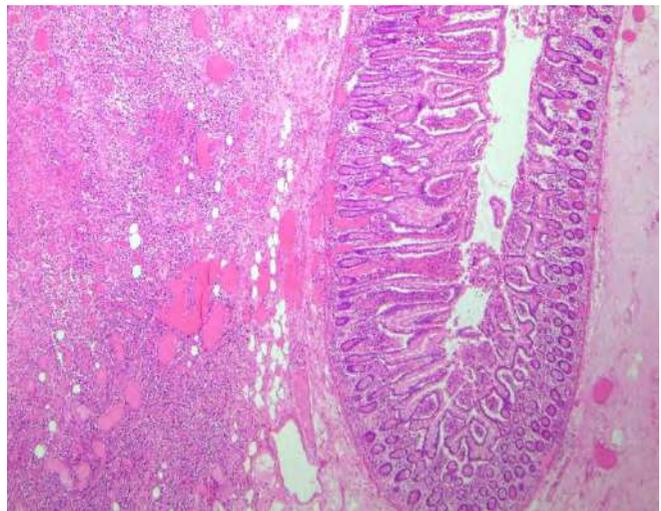


Figura 5. La mucosa intestinal adyacente al tumor no muestra alteración de la arquitectura.

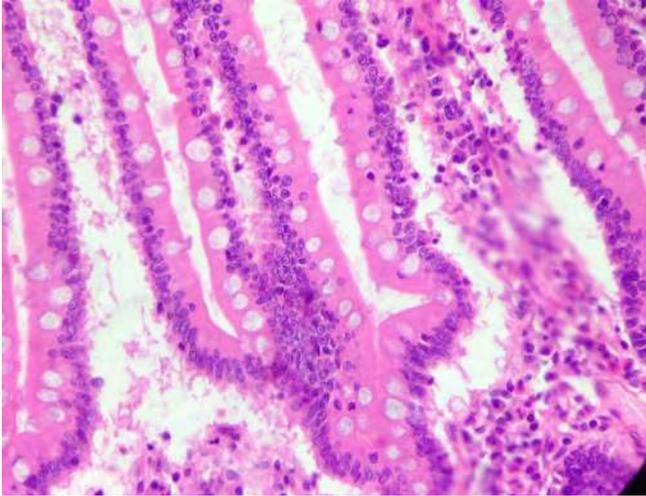


Figura 6. El epitelio intestinal conserva el borde en cepillo y no hay aumento de los linfocitos intraepiteliales.

Discusión

El linfoma de células T asociado con enteropatía tipo II es una neoplasia compuesta de linfocitos T maduros. Su prevalencia es baja, pues constituye menos del 5% de los linfomas intestinales. Es raro en los países occidentales aunque tiene una alta prevalencia en Europa del norte por lo que se cree que hay una base genética para desarrollar esta enfermedad. La mayoría ocurre en hombres en la sexta década de la vida.⁶

El diagnóstico es difícil por la sintomatología inespecífica. Son neoplasias de mal pronóstico debido a las complicaciones y que por lo general se identifican en estado avanzado; los pacientes que han sobrevivido hasta cinco años después del diagnóstico ha sido debido a tratamiento con quimioterapia después de la resección quirúrgica.

Este linfoma hace metástasis por vía hematogena a hígado, bazo, sistema gastrointestinal, pulmón y piel.^{6,7,8} En la macroscopía la zona del intestino que se encuentra afectada está dilatada y edematosa alternando con otras ulceradas y/o estenosadas.⁸ Al microscopio se caracterizan por presentar infiltrado de células monomorfas de tamaño pequeño o intermedio que puede afectar todas las capas de la pared del intestino sin un patrón angiocéntrico y los cambios morfológicos atribuibles a la enteropatía por glúten no están presentes.⁸ En cuanto a la inmunohistoquímica, muestran

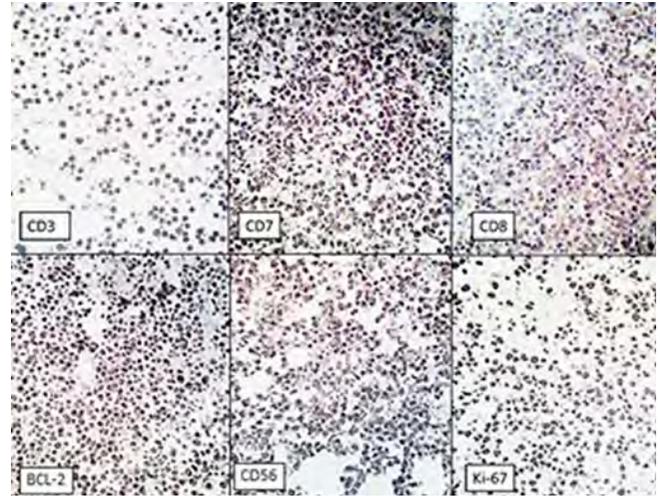


Figura 7. Las células neoplásicas son positivas para CD3, BCL-2, CD7, CD8 y CD56, con un índice de proliferación celular Ki-67 del 95%.

un inmunofenotipo positivo para CD3, CD7, CD8 y CD56. Este último ha sido reconocido como marcador específico pero no sensible, por lo que se considera que su expresión es diagnóstica para este tipo de linfoma.⁸

Al revisar la literatura la mayoría de casos de linfomas de células T se encuentran reportados en países asiáticos, en especial China, Japón y Taiwán; los pocos americanos se han informado sobre todo en México. En Colombia no hay reportes sobre el tema y esta publicación es una invitación para conocer más casos de este tipo y recordar que el diagnóstico temprano proporciona un tratamiento rápido y adecuado.

Referencias

1. Zettl A, de Leeuw R, Haralambieva E, Mueller-Hermelink HK. Enteropathy - type T-cell lymphoma. *Am J Clin Pathol.* 2007;127:701-6.
2. Chim CS, Au WY, Shek TW, Ho J, Choy C, Ma SK, et al. Primary CD56 positive lymphomas of the gastrointestinal tract. *Cancer.* 2001; 91:525-33.
3. Ko YH, Cho EY, Kim JE, Lee SS, Huh JR, Chang HK, et al. NK and NK-like T-cell lymphoma in extra nasal sites: a comparative clinicopathological study according to site and EBV status. *Histopathology.* 2004; 44:480-9.
4. Tung CL, Hsieh PP, Chang JH, Chen RS, Chen YJ, Wang JS. Intestinal T-cell and natural killer-cell lymphomas in Taiwan with special emphasis on 2 distinct cellular types: natural killer-like cytotoxic T cell and true natural killer cell. *Hum Pathol.* 2008; 39:1018-25.
5. Kim TM, Lee SY, Jeon YK, Ryoo BY, Cho GJ, Hong YS, et al. Clinical heterogeneity of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type: a national survey of the Korean Cancer Study Group. *Ann Oncol.* 2008; 19:1477-84.
6. Banks PM. Gastrointestinal lymphoproliferative disorders. *Histopathology.* 2007 Jan; 50:42-54.
7. Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger AE, Stemmermann GN, Lantz P, Isaacson P. Gastrointestinal pathology: an atlas and text. Philadelphia: Lippincott Williams; 2007.
8. Hamilton SR, Aaltonen LA, editors. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. Lyon: World Health Organization Classification of Tumours; IARC Press; 2000.

MANEJO MÉDICO DEL ONFALOCELE GIGANTE CON SULFADIAZINA DE PLATA TÓPICA

Jhon Camacho MD*, Hector Romero MD**, Nestor Muñetones MD***, Sandra Navarro MD***

Resumen

El onfalocele es un defecto congénito de la pared abdominal, de presentación infrecuente, que puede asociarse con otro tipo de malformaciones genéticas. El manejo es quirúrgico y consiste en la reducción de las vísceras herniadas para cerrar la fascia y la piel, aunque el onfalocele gigante representa un problema mayor debido al tamaño del defecto, por lo cual el cierre primario con frecuencia debe diferirse. Se presenta un recién nacido con diagnóstico prenatal de onfalocele gigante a quien se realiza manejo médico con sulfadiazina de plata para epitelizar el saco con adecuado éxito, logrando diferir el manejo quirúrgico.

Palabras clave: onfalocele gigante, manejo médico, sulfadiazina de plata.

Abreviaturas: OG, onfalocele (s) gigante (s).

INITIAL NONOPERATIVE MANAGEMENT OF GIANT OMPHALOCELE USING TOPICAL SILVER SULFADIAZINE

Abstract

Omphalocele is a rare birth defect of the abdominal wall which may be associated to other genetic abnormalities. It is managed surgically by reducing the herniated organs followed by closure of the fascia and skin. However, giant omphalocele represents a greater problem due to the size of the defect, for which the final closure must be delayed. We present an infant with a prenatal diagnosis of giant omphalocele initially treated with silver sulfadiazine coverage allowing epithelialization of the sac constituting a bridge to delayed surgical closure.

Key words: giant omphalocele, medical management, silver sulfadiazine

Fecha recibido: mayo 16 de 2014 - Fecha aceptado: octubre 26 de 2014

* Médico pediatra, Hospital de San José. Bogotá DC. Colombia.

** Médico pediatra, epidemiólogo, Instructor Asistente, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC. Colombia.

*** Médico pediatra, neonatólogo, Instructor Asistente, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC. Colombia.

Introducción

El onfalocele, del griego “omphalos = ombligo y kele = hernia o tumor”¹, es un defecto ventral de la pared abdominal donde las vísceras del contenido herniario están cubiertas por una membrana. El llamado gigante es aquel que mide más de 5 cm y que contiene más del 75% del hígado en el defecto.² El objetivo del manejo quirúrgico es la reducción de las vísceras herniadas, el cierre de la fascia y la piel para reparar la integridad de la pared abdominal. Los pacientes con OG representan un reto terapéutico y su manejo es controvertido debido a que estos ameritan ciertas medidas para epitelizar la membrana antes de optar por el manejo quirúrgico definitivo, el cual a menudo debe ser diferido.³ La sulfadiazina de plata se ha propuesto como una medida médica para promover la epitelización con resultados seguros y efectivos.⁴

Reporte de caso

Recién nacido masculino a término, de 38 semanas por Ballard, con peso adecuado para la edad gestacional, nace por cesárea fruto de la primera gestación con diagnóstico prenatal de OG por ecografía, cuyas imágenes sugieren hígado en saco herniario. Nace vigoroso con APGAR (6-8-10), requiere ventilación con presión positiva por apnea secundaria, aunque después presenta dificultad respiratoria por lo cual se decide intubación orotraqueal. Al examen físico se evidencia abdomen excavado con OG, saco íntegro, de cerca de 20 cm de diámetro, contiene vísceras sólidas y huecas en su interior (**Figura 1**). Se evidenció criptorquidia bilateral. Por el tamaño del defecto abdominal se cubren las vísceras con bolsa de polivinilcloruro (viaflex), se avanza sonda orogástrica y se traslada a unidad de recién nacidos.

Durante la evolución acoplado a ventilación mecánica se inicia nutrición parenteral total. El perfil de infección inicial fue negativo, el ecocardiograma a las 48 horas de vida revela ductus arterioso persistente pequeño sin repercusión hemodinámica, la ecografía de abdomen no logra visualizar el hígado y el resto de órganos incluido páncreas y riñones fueron normales.



Figura 1. Onfalocele gigante en periodo neonatal inmediato.

Valorado por cirugía pediátrica consideran que debido al defecto abdominal severo no hay posibilidad inmediata de corrección quirúrgica, por lo que el manejo será expectante. Deciden iniciar pincelaciones de mercurio cromo, toques diarios por tres días y luego cada tres días, para contribuir a la formación de costra, buscando mejorar las condiciones de la membrana para después realizar corrección quirúrgica. El hemograma y la proteína C reactiva (PCR) de control a las 48 horas de vida fueron en ascenso (4,8 mg/dL) y ante la sospecha de sepsis neonatal temprana se inició ampicilina y amikacina. Al quinto día de vida se logró la extubación y el paso a ventilación mecánica no invasiva tipo nasal con adecuado éxito. Se pasó a oxígeno por cánula de alto flujo y al octavo día de vida presentó dos deposiciones. En conjunto con cirugía pediátrica se inició vía enteral trófica. Al siguiente día presentó aumento de requerimientos de oxígeno, dificultad respiratoria, PCR aumentada (38 mg/dL) y en la radiografía se detectó proceso neumónico basal derecho. Se decide iniciar cefepime, vancomicina y toma de policultivos, así como suspensión de vía enteral por vómito en tres oportunidades. Valorado por genética consideran riesgo bajo de cromosopatía por tratarse de onfalocele gigante, pero sugieren estudio de cariotipo bandas G.

A los 14 días de vida la evolución clínica es estable, los hemocultivos son negativos y la PCR en descenso. La junta médica interdisciplinaria de neonatología, cirugía pediátrica y medicina materno fetal considera el onfalocele gigante con bajo riesgo de asociación y por riesgo de toxicidad con mercurio cromo se decide iniciar sulfadiazina de plata. Presentó pico febril y crecimiento de *Klebsiella pneumoniae* BLEE positiva en líquido peritoneal por lo cual se inició meropenem. La epitelización de membrana sobre el onfalocele fue adecuada, sin pus, asas intestinales rosadas y en buen estado. El paciente cursó con evolución favorable a nivel de cubierta de onfalocele y se logró adecuada epitelización del tejido con sulfadiazina de plata (**Figura 2**). Hay buena ganancia de peso y tolera la nutrición enteral. Durante el tratamiento no se reportaron reacciones adversas al uso de sulfadiazina de plata.

Discusión

El onfalocele es un defecto congénito centrado de la pared abdominal, con herniación del contenido, por lo regular intestino, hígado u otros órganos. Además está cubierto por una membrana de peritoneo, gelatina de Wharton, amnios y los vasos umbilicales se insertan en esta y no en la pared abdominal.^{1,4} Es una patología infrecuente que causa importante morbimortalidad. La epidemiología varía de acuerdo con la población estudiada, su prevalencia calculada es de 1 por cada 10.000

nacimientos en países occidentales¹, la incidencia varía entre 1,5 a 3 por 10.000 nacimientos³ y en Colombia se desconoce su prevalencia. Existe un ligero predominio del sexo masculino, cerca de 1.5 a 3 hombres por cada mujer.⁵ Se asocia con frecuencia con otras anomalías en 50 a 70%, frente a las gastrosquisis donde las anomalías son más raras.⁶ Entre las más comunes se han reportado cardiopatías congénitas, malformaciones renales, genitourinarias, faciales, esqueléticas y gastrointestinales. Además hay anomalías cromosómicas en 8 a 40 % de los casos, como la trisomía 13 y 18, y con menos frecuencia trisomías 14, 15, 16, 17 y 21^{5,6} (**Tabla 1**). Existe una relación entre el tamaño del defecto y el riesgo de cromosopatía, en general los gigantes tienen baja posibilidad y viceversa.⁵ La infección, el ileo, la enterocolitis necrosante son causas importantes de morbilidad. La sobrevida en casos de onfaloceles aislados varía entre 75 y 95%. La mortalidad depende de los defectos asociados, en especial cardiopatía y cromosopatías, pero se calcula entre 25% y 80%.⁵

En condiciones normales la pared abdominal se forma por la invaginación de cuatro pliegues somáticos, uno cefálico, dos laterales y otro caudal, en la cuarta semana de gestación. Cerca de la sexta semana hay un crecimiento intestinal rápido, aunque el hígado y los riñones ocupan la mayor parte de la cavidad abdominal, así que el espacio es limitado para el crecimiento



Figura 2. Evolución del onfalocele gigante a los 50 días de vida.

Tabla I. Anomalías asociadas con onfalocele*

Anormalidad	Incidencia	Frecuencia
Cromosómica	30-40%	Trisomía 13 y 18 Síndrome de Beckwith-Wiedemann
Cardiopatía congénita	50%	Tetralogía de Fallot Defectos del septo auricular
Gastrointestinales	40%	Atresia intestinal, duplicaciones, hernia diafragmática congénita, pentalogía de Cantrell
Renales	< 10%	Malrotaciones renales
Genitourinarias	< 10%	Extrofia vesical y cloacal
Faciales	< 10%	Labio leporino y paladar hendido

Adaptado de McNair y col.⁵

del intestino medio, lo que conlleva a su protrusión fuera de la cavidad abdominal a través del cordón y el anillo umbilical. En la décima semana el intestino delgado retorna a la cavidad abdominal, después lo hace el colon siguiendo un complejo proceso, ordenado y secuencial que incluye rotación, alargamiento, fijación y fusión de la pared abdominal.^{3,5,7} Aun no es claro por qué se produce el onfalocele, pero se han propuesto tres teorías: 1) alteración en la migración y el desarrollo durante la plicatura de los pliegues abdominales, 2) persistencia del tallo corporal y 3) defectos durante el regreso del intestino al abdomen y persistencia de este en el cordón umbilical.^{3,5}

El diagnóstico se realiza con ecografía prenatal, herramienta valiosa que aporta información sobre el tamaño del defecto, los órganos eviscerados, permite diferenciar la gastrosquisis e indica otras anomalías asociadas.² Tiene una sensibilidad de 60 a 75% y una especificidad de 95% de acuerdo con el tiempo de realización y el operador.³ En casos donde los hallazgos son indeterminados la resonancia magnética proporciona información adicional.² La alfa fetoproteína se usa para tamizar defectos del tubo neural y cromosomopatías,³ ya que esta proteína se produce en el hígado fetal y el tracto gastrointestinal, se excreta en orina fetal al líquido amniótico y difunde a la circulación materna.⁵ En el caso del onfalocele el contacto de las membranas y los vasos sanguíneos permite que esta se secrete al líquido amniótico por lo cual la elevación de sus niveles en el suero materno guarda relación directa con defectos de la pared abdominal.^{2,3,5}

Se recomienda llevar a término la gestación y el parto debe ser programado. En series retrospectivas no se han encontrado diferencias en la mortalidad respecto a la vía del nacimiento.² Se prefiere la cesárea para evitar distocias, conservar la integridad de las membranas y prevenir trauma hepático y hemorragia.^{2,5} El manejo postnatal incluye el ABC de la reanimación neonatal y los cuidados posreanimación, conservando el ambiente térmico óptimo para prevenir la hipotermia.³ Se deben proteger el defecto, las vísceras herniadas y disminuir el riesgo de infección.⁵ Es importante verificar la integridad de la membrana del saco, pues en caso de estar rotas se debe garantizar la adecuada perfusión e hidratación de las vísceras y el uso de antibióticos profilácticos.³ El paso de sonda orogastrica evita la distensión del tracto gastrointestinal.

El manejo quirúrgico consiste en el cierre primario en aquellos defectos menores de cinco centímetros. Se puede diferir cuando el cierre cause hipertensión abdominal, siempre que las membranas se encuentren íntegras.^{2,5} La técnica de Schuster se propone en casos de onfaloceles gigantes, involucra la creación de un silo "chimenea" cubriendo el defecto con una prótesis de silastic alrededor de la fascia y en forma periódica se procede a comprimir la prótesis para reducir el contenido herniado, además se suspende la bolsa en la parte superior del abdomen y por efecto de gravedad se ayuda al proceso.⁵ Si hay contraindicación para el procedimiento quirúrgico se han propuesto manejos tópicos para epitelizar las membranas que cubren el defecto, entre ellas el uso de yodopovidona, alcohol al

70% y mercurio cromo al 2%, los cuales se encuentran en desuso por su potencial toxicidad sistémica y efectos sobre la función tiroidea.^{8,9} El uso de sulfadiazina de plata como agente epitelizador se ha propuesto en las últimas dos décadas, con la ventaja de disminuir la colonización por patógenos, debido a la alta tasa de infecciones que presentan estos pacientes.^{4,10} Existen series pequeñas que muestran éxito con el uso tópico de sulfadiazina de plata.⁴ Sin embargo no hay estudios sistemáticos debido a la baja frecuencia del defecto. Entre las reacciones adversas reportadas se describen las relacionadas con la toxicidad por plata, convulsiones, neuropatía periférica, elevación de transaminasas y leucopenia. Aún no se ha establecido la dosis tóxica acumulada por el manejo con sulfadiazina de plata en estos pacientes. Una vez se ha logrado la epitelización completa del saco se puede evaluar a los seis o doce meses la reparación de la hernia ventral epitelizada.^{3,6} Nuestro paciente fue candidato para el tratamiento médico tópico con buenos resultados, sin reporte de reacciones adversas ofreciendo una opción terapéutica segura para el paciente con onfalocele gigante.

Referencias

1. Evbuomwan I, Lakhoo K. Congenital anterior abdominal wall defects: exomphalos and gastroschisis. In: Ameh E, Bickler S, Lakhoo K, Nwomeh B, Poenaru D. Paediatric surgery: a comprehensive text for Africa. 1st ed. Seattle, WA: Global HELP Organization. 2011. p. 348-51
2. Davis A, Blumenfeld Y, Rubesova E, Abrajano C, El-Sayed Y, Dutta S, et al. Challenges of Giant Omphalocele: From Fetal Diagnosis to Follow-up. *Neoreviews*. 2008; 9: e338
3. Ledbetter DJ. Gastroschisis and omphalocele. *Surg Clin North Am*. 2006; 86(2): 249-60
4. Ein SH, Langer JC. Delayed management of giant omphalocele using silver sulfadiazine cream: an 18-year experience. *J Pediatr Surg*. 2012;47(3):494-500
5. McNair C, Hawes J, Urquhart H. Caring for the newborn with an omphalocele. *Neonatal Netw*. 2006; 25(5):319-27
6. Ledbetter DJ. Congenital abdominal wall defects and reconstruction in pediatric surgery: gastroschisis and omphalocele. *Surg Clin North Am*. 2012; 92(3):713-27
7. Sadler TW. Aparatos respiratorio y digestivo. En: Sadler TW. *Langman fundamentos de embriología médica con orientación clínica*. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2006. p. 59-70
8. Abramson L, Luck S, Arensman R. Omphalocele. In: Mattei P, editor. *Surgical directives: pediatric surgery*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. p. 517-20.
9. Whitehouse JS, Gourlay DM, Masonbrink AR, Aiken JJ, Calkins CM, Sato TT, et al. Conservative management of giant omphalocele with topical povidone-iodine and its effect on thyroid function. *J Pediatr Surg*. 2010;45(6):1192-7
10. Almond S, Reyna R, Barganski N, Emran MA. Nonoperative management of a giant omphalocele using a silver impregnated hydrofiber dressing: a case report. *J Pediatr Surg*. 2010; 45(7):1546-9



ASOCIACIÓN ENTRE TUMOR DE CÉLULAS GERMINALES Y MALIGNIDADES HEMATOLÓGICAS

Javier Orlando Pacheco G. MD*, Virginia Abello P.MD**, Olga Paola Omaña MD***

Resumen

Los tumores de células germinales representan el 2% de las malignidades humanas siendo más común en hombres entre los 15 y 35 años. Cerca de 2 a 5% ocurren extragonadales. Garnik informó la asociación entre malignidades hematológicas y TCG en 1983, desde entonces varios casos han sido reportados; la mayoría se presentan con TCG no seminomatosos y neoplasias hematológicas de índole megacariocítica. Tienen mal pronóstico y resistencia a los tratamientos, la mayoría mueren durante el manejo inicial al diagnóstico y no existen protocolos óptimos para su manejo. Reportamos un caso de leucemia de células peludas (LCP) tratada con rituximab con un TCG de tipo seminoma clásico manejado con protocolo (PEB) platino, etoposido y bleomicina, logrando una adecuada respuesta clínica.

Palabras clave: tumor de células germinales, leucemia de células peludas, seminoma, leucemia, megacariocitos.

Abreviaturas: TCG, tumor de células germinales: LCP, leucemia de células peludas.

GERM CELL TUMORS ASSOCIATED WITH HEMATOLOGIC MALIGNANCIES

Abstract

Germ cell tumors account for 2% of malignancies in humans, predominantly affecting men aged 15 to 35 years. Almost 2 to 5% occur at extragonadal sites. Garnik reported the association between hematologic malignancies and GCTs in 1983. Several cases have been reported since then; most of them present as nonseminomatous GCTs associated with megakaryocytic hematologic malignancies. They are resistant to treatment and prognosis is poor, most patients die within the initial phase of treatment after diagnosis. Optimal management protocols are not available. We report one case of hairy cell leukemia (HCL) treated with rituximab, associated to a classic seminoma type GCT managed with a bleomycin, etoposide, platinum (BEP) combination regimen, achieving an adequate clinical response.

Key words: germ cell tumor, hairy cell leukemia, seminoma, leukemia, megakaryocytes

Fecha recibido: septiembre 16 de 2014 - Fecha aceptado: noviembre 27 de 2014

* Internista, hematocólogo, Hospital de San José. Instructor Asistente Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

** Internista, hematóloga, Hospital de San José. Instructor Asistente, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

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

Introducción

Las neoplasias hematológicas asociadas con TCG extragonadales representan uno de los más interesantes aspectos clínicos con elementos distintivos entre los tumores germinales de los hombres.¹ Esta asociación fue descrita en 1985 tras el reporte de algunos casos, donde la histología no seminomatosa es la más frecuente; de ellos el teratocarcinoma y los tumores del seno endodérmico son los más reportados.^{1,2} Una serie con 16 pacientes evidenció un intervalo de seis meses (rango de 0 a 122 meses) entre el diagnóstico de la masa mediastinal originada por el tumor germinal hasta la aparición del desorden hematológico. Cerca de un tercio de los pacientes se presentan con ambas lesiones en forma simultánea³, la alteración hematológica más frecuente es la dependiente del linaje megacariocítico, dando lugar a una leucemia megacarioblástica aguda con mielodisplasia anormal de los megacariocitos y trombocitosis esencial o idiopática. Otros diagnósticos hematológicos incluyen leucemia linfoblástica, mieloblástica aguda y en raros casos histiocitosis maligna o mastocitosis sistémica.^{4,5}

Las leucemias asociadas con TCG no tienen anomalías genéticas específicas; sin embargo, el marcador cromosómico típico anormal del cáncer testicular que es el isocromosoma i(12p) se ha identificado en algunas células leucémicas. Otros hallazgos raros de los blastos incluyen cariotipo XXY o trisomía 21, que pueden ser documentados en los TCG y los síndromes de Klinefelter o Down.^{6,7} También se han visto otros desórdenes hematológicos entre las leucemias secundarias con el uso de alquilantes en TCG.⁸ El curso clínico de las neoplasias hematológicas en pacientes con TCG tiende a ser muy agresivo, con dificultad responden a la terapia y no logran remisiones. Aquellos con trombocitosis aislada o con desórdenes plaquetarios tienen un pronóstico favorable.^{4,5}

Presentación del caso

Paciente de 46 años con cuadro clínico de dos años de evolución consistente en aparición de masa en región supraclavicular izquierda de crecimiento lento y progresivo, acelerado en los últimos meses con limitación para los movimientos del cuello, dolor

lumbar y parestesias de miembros inferiores. En su evaluación inicial se solicitó biopsia de la masa descrita con estudio de inmunohistoquímica reportando tumor germinal de tipo seminoma clásico. Se ordenaron estudios de imágenes tomográficas en cuello con hallazgo de conglomerados ganglionares que comprometen los niveles cervicales izquierdos V y VII, en la región lumbar hay lesión ósea a nivel de L2 de aspecto metastásico y la ecografía testicular descarta compromiso tumoral.

La resonancia magnética de columna lumbo sacra muestra lesión metastásica en el cuerpo vertebral de L2 con compromiso de los pedículos y masa intrarraquídea extradural, produciendo compresión radicular. Dados estos síntomas se decide dar inicio a la prefase de quimioterapia con dexametasona 16 mg IV cada 12 horas y radioterapia, logrando control de los síntomas neurológicos.

Al inicio de la terapia se observó la presencia de leucopenia por lo que se estudió la médula ósea con biopsia que mostró celularidad variable entre 5 y 20 %, sin compromiso neoplásico tumoral; teniendo en cuenta que se había documentado una neoplasia de células germinales y persistencia de alteraciones en los recuentos hematológicos, se llevó a nuevo estudio de médula que evidenció celularidad del 60% e infiltración por células linfoides con fenotipo y estudio inmunológico por citometría de flujo que mostró CD11C, Bcl-2, CD20 y débil positividad para ciclina D1. Los resultados de CD3, CD5, CD23 y OCT3-4 fueron negativos. El mielograma evidenció un compromiso infiltrativo de linfocitos con núcleos homogéneos en el 52,3 %, morfología compatible con células peludas.

La descripción detallada del TAC de cuello reportó tres masas sólidas desde el espacio cervical posterior izquierdo a lo largo del hemicuello hasta la entrada torácica, una de 97x50 mm que se extiende al mediastino anterior, la segunda más inferior de 47x65 mm y una más pequeña de 27x23 mm. La tomografía de tórax mostró extensos conglomerados mediastinales de 144x60x30 mm en el mediastino posterior y masa perivascular de 77x60 mm y otra paravertebral izquierda de 102x47 mm, lesiones no documentadas en imágenes previas.

La tomografía de abdomen con contraste reportó un conglomerado retroperitoneal de 74x32 mm, que aumentó de tamaño con respecto al estudio anterior realizado tres meses previos al ingreso. El ecocardiograma y la filtración glomerular fueron normales y el perfil viral fue negativo. El paciente no refirió antecedentes de importancia, excepto pérdida de peso de cerca de 5 k desde el inicio del cuadro clínico.

El estado general fue regular, con dificultad respiratoria leve dada por taquipnea con gran masa blanda multinodular de 15x10 cms en el lado izquierdo del cuello, con evidente desplazamiento de la vía aérea a la derecha e ingurgitación venosa izquierda (**Figura 1**). En el abdomen se identificó hepatomegalia de 2 cm bajo el reborde costal derecho, sin evidencia de esplenomegalia.

Durante su evolución presentó deterioro clínico por el efecto mecánico de la masa en cuello. Ingresó para nuevos estudios cuya biopsia cervical mostró tejido infiltrado por una lesión tumoral constituida por una población de células monomorfas, grandes, redondas o poliédricas, con membrana citoplasmática nítida y citoplasma amplio con núcleos hiper cromáticos y nucleolos prominentes, separados por septos fibrosos con abundante presencia de infiltrado inflamatorio mononuclear asociado con extensa necrosis

tumoral. Se realizó estudio de inmunohistoquímica que fue positivo para vimentina, OCT 3-4 CD 117 y PLAP. Se encontró positividad para CD 45 en la población acompañante y fue negativo para CEA, EMA, fosfatasa alcalina, alfafetoproteína y B-HCG reconfirmándose el diagnóstico de seminoma clásico estadio final IIIC (M1b) S0 y leucemia de células peludas, cariotipo 46 XY.

Para efecto terapéutico se decidió iniciar el protocolo con quimioterapia PEB y rituximab concomitantes, con soporte de factores estimulantes de colonias granulocíticas (pegfilgastrim) por neutropenia severa preexistente y la comorbilidad propia de dos neoplasias, una de ellas con componente hematológico.

En el primer ciclo de tratamiento con quimioterapia presentó una neutropenia febril con aislamiento microbiológico de *Pseudomona aeruginosa* multisensible, realizándose cubrimiento con piperacilina tazobactam (4,5 g IV cada 6 horas x 10 días), como única complicación resuelta de forma positiva para el paciente, permitiéndose la recuperación hematológica del recuento de neutrófilos y la continuidad del protocolo de quimioterapia, completando cuatro ciclos de rituximab para la LCP y cuatro de PEB para el seminoma, acompañados del pegfilgastrim, lográndose mantener la dosis y frecuencia planeada que llevaron a una remisión hematológica, clínica y paraclínica (**Figura 2**).



Figura 1. Lesión en región cervical al ingreso. Se observa gran masa que compromete región lateral izquierda del cuello que se extiende hacia la región medial, ejerciendo compresión extrínseca a la vía aérea.



Figura 2. Lesión cervical posterior a tercer ciclo de quimioterapia; se observa franca disminución de la lesión cervical descrita.

Discusión

Este es un nuevo caso de los reportados en la literatura (cerca de 70), correspondiente a un adulto joven con TCG de tipo seminoma asociado con LCP, el primero descrito según nuestro conocimiento, pues las malignidades hematológicas más frecuentes son de linaje megacariocítico M7, los síndromes mielodisplásicos megacariocíticos y algunos casos descritos de leucemia linfoblástica aguda, pero hasta ahora ninguna que se refiera a las células peludas. El análisis citogenético de la médula ósea no mostró anormalidades, pero la más frecuente es el isocromosoma i(12p) en un rango del 35 a 38%, según los datos de la literatura.^{9,10} La presentación del TCG y el desorden hematológico de este paciente fue sincrónico, como ocurre en 10 a 30% de dos series², donde en su mayoría el intervalo de los dos diagnósticos se describe con un tiempo mediano de seis meses.²

El curso clínico es muy agresivo, algunos pacientes mueren antes de iniciar otro tratamiento sin respuesta a la terapia antileucémica o bien hay remisiones muy cortas. El trasplante alogénico puede ser la única estrategia curativa, observado en dos casos reportados¹⁰. Sin embargo, el subgrupo de pacientes con desórdenes plaquetarios parece tener un mejor pronóstico y en nuestro caso con LCP donde mostró una respuesta favorable con remisión hematológica completa.

La mediana de supervivencia es de cinco meses con un rango de 0 a 16 meses^{11,12}, mientras que alrededor de 50% con TCG no seminomatoso tienen una vida larga tratados con quimioterapia. Ninguno de los pacientes reportados con adición de una malignidad hematológica está vivo a los cinco años después del diagnóstico.¹¹ El paciente tratado en este reporte lleva un mes de supervivencia, siendo el primer caso de registro de un seminoma clásico de TCG, ya que la mayoría no son seminomatosos mediastinales.

Los TCG no seminomatosos tienen la capacidad de diferenciación totipotencial, que va del carcinoma embrionario pluripotencial a tipos celulares somáticos o extraembrionarios (teratomas). En raras ocasiones los teratomas sufren una transformación maligna a

componentes somáticos indistinguibles de malignidades primarias como sarcoma o adenocarcinoma, en consecuencia las malignidades hematológicas pueden representar la transformación maligna de tejido hematopoyético dentro de los TCG extragonadales. Soporta esta hipótesis el hecho de que el marcador citogenético específico del TCG i(12p) fue encontrado en la médula ósea de varios casos reportados.^{9,12}

La incidencia de leucemias en los enfermos con TCG mediastinal no seminomatoso se estima del 5,9%³ y los datos de tratamiento son limitados. En once centros europeos y americanos³ los pacientes recibieron tratamientos basados en platinos. Nuestro caso recibió protocolo PEB sin complicaciones y rituximab logrando remisión. Sin embargo, se requieren mayores estudios e investigación de series involucradas en esta asociación que permitan establecer el mecanismo patogénico y el desarrollo de estrategias terapéuticas más efectivas.

Referencias

- Hartmann JT, Nichols CR, Droz JP, et al. Hematologic disorders associated with primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumors. *J Natl Cancer Inst.* 2000; 92:54-61.
- Nichols CR, Roth BJ, Heerema N, Griep J, Tricot G. Hematologic neoplasia associated with primary mediastinal germ-cell tumors. *N Engl J Med.* 1990; 322:1425-9.
- Ikdahl T, Josefsen D, Jakobsen E, Delabie J, Fosså SD. Concurrent mediastinal germ-cell tumour and haematological malignancy: case report and short review of literature. *Acta Oncol.* 2008; 47:466-9.
- Reynoso E, Yau J, Shepherd F, Bailey D, Evans, Baker M. Acute leukemia and mediastinal teratocarcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 1986; 5: 97.
- DeMent SH, Eggleston JC, Spivak JL. Association between mediastinal germ cell tumors and hematologic malignancies. Report of two cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol.* 1985; 9: 23-30.
- Dulmet EM, Macchiarini P, Suc B, Verley JM. Germ cell tumors of the mediastinum. A 30-year experience. *Cancer.* 1993; 72:1894-901.
- Garnick MB, Griffin JD. Idiopathic thrombocytopenia in association with extragonadal germ cell cancer. *Ann Intern Med.* 1983; 98: 926-7.
- Fanti D, Giudice CR, Truchet C, Damia H, Tejerizo JC, Brugnone R. Tumores Extragenadales. *Rev Arg de Urología y Nefrología.* 1988; 54(1): 43-4.
- Heimdal K, Evensen SA, Fosså SD, et al. Karyotyping of a hematologic neoplasia developing shortly after treatment for cerebral extragonadal germ cell tumor. *Cancer Genet Cytogenet.* 1991; 57: 41-6.
- Dexeu FH, Logothetis CJ, Chong C, Sella A, Ogden S. Genetic abnormalities in men with germ cell tumors. *J Urol.* 1988; 140: 80-4.
- Chaganti RS, Ladanyi M, Samaniego F, Offit K, Reuter VE, Jhanwar SC, et al. Leukemic differentiation of a mediastinal germ cell tumor. *Genes Chromosomes Cancer.* 1989; 1:83-7.
- Ladanyi M, Samaniego F, Reuter VE, et al. Cytogenetic and immunohistochemical evidence for the germ cell origin of a subset of acute leukemias associated with mediastinal germ cell tumors. *J Natl Cancer Inst.* 1990; 82: 221-7.

LO PSICOLÓGICO EN EL PLAN INTEGRAL DE LUCHA CONTRA LA TRATA DE PERSONAS COLOMBIA 2007- 2012

Sonia Enríquez*

Resumen

La trata de personas es un fenómeno creciente a pesar de las disposiciones nacionales e internacionales para su control. La Estrategia Nacional Integral de Lucha Contra la Trata de Personas de Colombia (2007-2012), aunque hace un abordaje que contempla el cumplimiento de los compromisos del Estado en el sistema internacional, no se observa que considere las características del fenómeno ni que incluya una perspectiva de los sujetos involucrados desde una mirada de lo psicológico. Se analiza la propuesta del estado colombiano a la luz de la presencia de lo psicológico y se proponen dos alternativas de abordaje centradas en el diagnóstico y la identificación de las vulnerabilidades psicológicas de la población más proclive a ser víctima de trata de personas, como aspecto relacionado con la prevención para participar en la lucha contra este flagelo.

Palabras clave: psicológico, trata de personas; lucha contra la trata de personas, prevención de la trata de personas.

PSYCHOLOGICAL EFFECTS ADDRESSED IN THE COMPREHENSIVE PLAN TO FIGHT AGAINST HUMAN TRAFFICKING - COLOMBIA 2007-2012

Abstract

Trafficking in persons is a growing phenomenon despite the adoption of national and international dispositions created to control this problem. Although the Colombian Domestic Comprehensive Strategy Criminalizing the Trafficking in Persons (2007-2012), addresses the compliance of the State's commitments in the international system it does not seem to consider the diverse range of effects of the phenomenon and does not include a perspective of the affected subjects by analyzing the psychological issues. We assess the Colombian governmental proposal to the light of the presence of psychological issues and offer two approaches focused on the diagnosis and the identification of the psychological vulnerabilities of individuals more likely to be affected by human trafficking as a related prevention factor to cooperate with the effort against this scourge.

Key words: psychological, trafficking in persons; fight against trafficking in persons, prevention of trafficking in persons

Fecha recibido: agosto 11 de 2014 - Fecha aceptado: agosto 28 de 2014

* Instructor Asociado, Facultad de Ciencias Sociales, Administrativas y Económicas, Programa de Psicología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC, Colombia.

La trata de personas*¹ es un fenómeno que ha aumentado en forma progresiva su frecuencia. Se trata de un delito que en términos globales, según algunos medios de comunicación², produce ingresos cercanos a los 150.000 millones de dólares anuales y del cual son víctimas más de veinte millones de personas.

Colombia se comprometió en el ámbito internacional no solo a modificar y crear estructuras legislativas que le permitan fortalecer la lucha contra la trata de personas, sino a construir e implementar un plan que cumpliera el mismo fin³. Sin embargo, pese a las acciones del Estado, al consultar fuentes nacionales e internacionales^{4, 5, 6} sobre la trata de personas en Colombia, se encuentra que con el pasar del tiempo el número de casos aumenta en los registros nacionales, en organizaciones no gubernamentales y en los informes del Departamento de Estado de los Estados Unidos, sin olvidar las dificultades que suelen presentarse en el reporte de casos y su judicialización. A partir de esta información se plantea entonces la pregunta sobre la coherencia y la efectividad que tienen los planes de lucha y los efectos que estos producen en la disminución y la prevención de la comisión del delito.

En concordancia con lo anterior, se encuentra que una de las razones para la rebaja en la calificación de Colombia por parte del Departamento de Estado de los Estados Unidos en 2014⁷ es el descuido de las acciones sobre los abusos y la trata de personas a nivel interno. Ello puede estar relacionado con el desconocimiento del fenómeno dentro del país, que se vería reflejado a su vez en la formulación inadecuada de las estrategias de lucha contra la trata de personas.⁸

Con base en este desconocimiento del fenómeno se plantean varias preguntas sobre las que girará esta reflexión crítica: ¿Cómo se construyen medidas para intervenir la trata de personas si no se conocen de antemano las características de dicho fenómeno? ¿Con base

en qué información se toman decisiones para plantear formas de intervención si en vez de una comprensión centrada en los sujetos actores del fenómeno de la trata de personas, se tiene una perspectiva de cumplimiento de indicadores externos al país en donde se presenta dicho fenómeno? Por último ¿Qué participación tiene la mirada de lo psicológico sobre el fenómeno, cuando es este campo de estudio el encargado de comprender las subjetividades y características implicadas, al menos en dos actores involucrados: los delincuentes por un lado y las víctimas y sus familias por el otro? Esto quiere decir que lo psicológico tiene relevancia en la creación de políticas públicas.

Para analizar estas preguntas se retoma el eje de prevención de la propuesta del Plan Integral para la Lucha Contra la Trata de Personas de Colombia (2007-2012).³ El eje de protección⁹ no se retoma porque es el espacio común de la psicología clínica y está centrada solo en la intervención del evento traumático de la explotación.¹⁰ En esta medida se trabaja sobre la crisis y el efecto que produce la explotación que puede ocurrir dentro o fuera del marco de la trata de personas, por esta razón no hay incidencia precisa sobre vinculación al fenómeno, y está relacionado en forma directa con la judicialización y no con el restablecimiento del sujeto en su mundo subjetivo y su entorno social.

La elección del eje de prevención se fundamenta sobre el principio de considerarlo el más importante, en tanto recoge las propuestas que impedirían la comisión del delito y en consecuencia no habría víctimas afectadas por el mismo ni por la violación de derechos humanos como consecuencia de este fenómeno.

Encontrar la manera de disminuir la aparición de un problema es la propuesta que la psicología clínica y de la salud formulan y que en Colombia a partir de la legislación en salud, en especial las leyes 10 de 1990¹¹, 100 de 1993¹² y 1.090 de 2006¹³ en apariencia propone. Pero más importante aún, la prevención no

* Según Protocolo para prevenir, reprimir y sancionar la trata de personas, especialmente de mujeres y niños, que complementa la Convención de las Naciones Unidas contra la Delincuencia Organizada Internacional, que Colombia ratificó en 2004. "Por trata de personas se entenderá la captación, el transporte, el traslado, la acogida o la recepción de personas,

recurriendo a la amenaza o al uso de la fuerza u otras formas de coacción, al rapto, al fraude, al engaño, al abuso de poder o de una situación de vulnerabilidad o a la concesión o recepción de pagos o beneficios para obtener el consentimiento de una persona que tenga autoridad sobre otra, con fines de explotación".

es solo una propuesta teórica o legislativa, pues en la práctica permitiría resguardar a aquellos que son vulnerables de involucrarse en el fenómeno (tanto víctimas como criminales) y afectar de esta manera por una doble vía el capital humano nacional. Al prevenir la trata de personas, entonces, no solo se evita el silencioso efecto psicológico, físico, familiar, social y económico, sino que se limita la posibilidad de contar con un tejido social saludable y productivo, porque en la trata de personas quien es víctima se convierte en el “bien” traficado y explotado de manera repetitiva, con el agravante de que no existe en este caso un límite claro en la finalización del consumo.¹⁴

En este orden de ideas no se desconoce la necesidad de las medidas de protección, pero sí se considera que el trabajo en la prevención, sobre todo el planteado desde la psicología clínica, educativa, social y de la salud, podría influir en el reconocimiento subjetivo individual y grupal, y fortalecería el proceso de toma de decisiones, construcción ética y de valores, en aras del bienestar del sujeto, todo dentro de una propuesta de proyecto de vida. Además, permitiría la construcción de nuevas estrategias de consecución de objetivos y expectativas de la población en riesgo de convertirse en víctima de trata de personas, sin acentuar las vulnerabilidades que esto conlleva.

Así, se observa la relevancia dada a los sujetos y las subjetividades, al estudio del fenómeno y de cada una de sus variables, y la aparición de lo psicológico como perspectiva de estudio o intervención del fenómeno. Se parte para ello del principio general psicológico de centrar la atención sobre el sujeto como objeto de estudio.¹⁵ Para analizar esta relación se retoma una síntesis realizada por la autora de la Estrategia Nacional Integral de Lucha Contra la Trata de Personas de Colombia 2007-2012.⁸

El objetivo del eje de prevención es evitar la trata de personas a partir de la generación de programas, proyectos y medidas por parte de las entidades públicas e interrelacionadas con la sociedad civil, el sector privado y las organizaciones internacionales. Entre las acciones propuestas se encuentra la implementación de un sistema de información para caracterizar y ana-

lizar el fenómeno de la trata, implementar estrategias de comunicación y divulgación para generar movilizaciones sociales, coordinación interinstitucional e intrasectorial a nivel local, regional e internacional (debido a sus dos componentes interno y externo), e implementar programas de formación y capacitación para servidores públicos, la sociedad civil y grupos de alto riesgo.³

Se considera que aunque allí las acciones propuestas son relevantes y pertinentes, se desconoce al sujeto, que es la víctima directa de la trata de personas y de las múltiples explotaciones, objeto de estudio de la psicología. Este apartado se centra en la instrucción para la identificación de la trata de personas, la capacitación de los servidores del Estado, el fortalecimiento de las instituciones y la recolección de información referente al fenómeno. Sin embargo, todas estas medidas solo tienen sentido si la trata de personas se lleva a cabo, es decir que está determinada por su ocurrencia. Así, la mirada preventiva colombiana se orienta a la protección de quienes ya son víctimas y no a prevenir la ocurrencia del fenómeno y los consecuentes efectos. Resulta paradójica entonces la prevención, en tanto que es efectiva solo si se comete la transgresión de los derechos humanos de los sujetos que componen un Estado.

Se considera que respecto a lo psicológico, la propuesta de prevención de trata de personas de Colombia está en un momento inicial donde se establecen opciones para observar el fenómeno, pero no acciones para prevenir su aparición, porque para este fin sería necesario contar con categorías de estudio y diagnósticos del fenómeno, y en consecuencia establecer no solo acciones que evitaran la aparición de la trata de personas, sino indicadores de la efectividad de la ejecución de las acciones sobre la población.¹⁶

Además, desde la psicología se puede establecer una mirada más amplia que permitiría identificar las vulnerabilidades poblacionales y las dinámicas criminales de comisión del crimen. Lo psicológico en este apartado podría tener un abordaje claro desde la psicología clínica, de la salud, social¹⁷ y educativa, entre otros, que establecerían acciones específicas para conocer e

intervenir quiénes podrían ser las víctimas y quiénes podrían influir en la prevención del fenómeno de estudio.

Con base en las reflexiones anteriores se considera que el abordaje estatal carece de una mirada a lo psicológico, perspectiva que se considera de alta relevancia para intervenir en la trata de personas y en el bienestar de la población. En conclusión, se considera que un fenómeno como la trata de personas, en el que son intrínsecas las dinámicas relacionales, la subjetividad y las personas, se debe hacer un abordaje más profundo de lo psicológico, que trascienda la atención clínica a las víctimas y permita ver el fenómeno desde la panorámica de su complejidad.

Para este fin se proponen desde el modelo general de la psicología clínica y de la salud, dos iniciativas que permitirían dicho acercamiento. Primero considerar la realización de una aproximación diagnóstica con variables específicas y una evaluación periódica que haga posible la trazabilidad del fenómeno, para hacer propuestas interventivas en coherencia y con indicadores que permitan observar y medir su efecto de ejecución. En segundo lugar, proponer un estudio que de cuenta de las vulnerabilidades psicológicas de la población que es más proclive a ser víctima de trata de personas, con el objetivo de plantear medidas contextualizadas y eficientes para la prevención del fenómeno.

Referencias

1. Organización de las Naciones Unidas. Oficina contra la Droga y el Delito. Protocolo para prevenir, reprimir y sancionar la trata de personas, especialmente mujeres y niños, que complementa la Convención de las Naciones Unidas contra la Delincuencia Organizada Transnacional. [monografía en Internet]. Viena: ONU; 2004. [citado 20 Feb 2015]. Disponible en: http://www2.ohchr.org/spanish/law/pdf/protocoltraffic_sp.pdf.
2. EFE. Colombia empeora la lucha contra el tráfico de personas. El Espectador [Serie en Internet] 2014 Junio 20 [citado 20 Feb 2015]; Sección noticias nacionales. Disponible en: <http://www.elespectador.com/noticias/elmundo/colombia-empeora-lucha-contra-el-trafico-de-personas-articulo-499530>.
3. Colombia. Ministerio del Interior. Comité Interinstitucional de Lucha Contra la Trata de Personas. Estrategia nacional integral de lucha contra la trata de personas 2007–2012. [monografía en Internet]. Bogotá: El Ministerio; 2008. [citado 20 Feb 2015]. Disponible en: <http://tratadepersonas.mininterior.gov.co/estrategia>
4. Organización Internacional para las Migraciones, OIM. Casos de trata del COAT [página en Internet]. Bogotá: La Organización; 2011. [citado 20 Feb 2015]. Programa de lucha contra la trata de personas; [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <http://www.oim.org.co/programas/contra-la-trata-de-personas.html>
5. Organización Internacional para las Migraciones, OIM. Casos de trata del COAT [página en Internet]. Bogotá: La Organización; 2011. [citado 20 Feb 2015]. La trata de personas: hechos y cifras; [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <http://www.oim.org.co/hechos-y-cifras.html>
6. Vargas Trujillo E, Flórez CE, Mendoza Simonds LM. Trata de personas en Colombia: una aproximación a la magnitud y comprensión del problema [monografía en Internet]. Bogotá: OIM, Universidad de los Andes; 2011. [citado 20 Feb 2015]. Disponible en: <http://www.oim.org.co/publicaciones-oim/trata-de-personas/1522-trata-de-personas-en-colombia-una-aproximacion-a-la-magnitud-y-comprension-del-problema.html>
7. United States. Department of State. Trafficking in person report 2014 [monografía en Internet]. Washington: The Department; 2014. [citado 20 Feb 2015]. Disponible en: <http://www.state.gov/j/tip/rls/tiprpt/2014/index.htm>
8. Enríquez S. Análisis de los planes de lucha contra la trata de personas en tres Estados identificados como países de origen de víctimas con base en el informe del Departamento de Estado de los Estados Unidos. [Tesis de maestría]. Bogotá: Universidad Externado de Colombia. Asuntos Internacionales; 2014.
9. Unión Interparlamentaria, Naciones Unidas. Oficina contra la Droga y el Delito, UNODC. La lucha contra la trata de personas: manual para parlamentarios. [monografía en Internet]. Madrid: Las Instituciones; 2009-2010. [citado 20 Feb 2015]. Disponible en: http://www.unodc.org/documents/human-trafficking/Handbook_for_Parliamentarians_Spanish.pdf
10. Waisbrot D, Wikinski M, Rolfo C, Sluki D, Toporoski S. Clínica psicoanalítica ante las catástrofes sociales. La experiencia argentina. Buenos Aires: Paidós; 2003.
11. Colombia. Congreso. Ley 10 de 1990, por la cual se reorganiza el sistema Nacional de Salud y se dictan otras disposiciones.
12. Colombia. Congreso. Ley 100 de 1993, por la cual se crea el sistema de Seguridad Social Integral y se dictan otras disposiciones
13. Colombia. Congreso. Ley 1090 de 2006, por la cual se reglamenta el ejercicio de la profesión de Psicología, se dictará el Código Deontológico y Bioético y otras disposiciones.
14. Fundación Esperanza. Tráfico de personas en Colombia naufragio de sueños. Bogotá: Fundación Esperanza; 2002.
15. Braunstein N, Pasternac M, Benedito G, Saal F. Psicología, ideología y ciencia [monografía en Internet]. México: Siglo XXI; 1982. [citado 20 Feb 2015]. Disponible en: <http://issuu.com/mariaguadalupemunguaticareno/docs/88665786-braunstein-nessor-y-otros-psicologia-ideo>.
16. Requena espada L, Giménez-Salinas Framis A, Espinosa MJ. Estudiar la trata de personas. Problemas metodológicos y propuestas para su resolución. Rev. electrón. cienc. penal criminol. [serie en Internet]. 2012 [citado 20 Feb 2015]; 13-14: [aprox. 28 p.]. Disponible en: <http://criminol.ugr.es/recpc/14/recpc14-13.pdf>.
17. Gallo Acosta J. El psicoanálisis y la clínica de lo social. Poíesis [serie en Internet]. 2007 Dic [citado 20 Feb 2015]; 14: [aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://www.funlam.edu.co/revistas/index.php/poiesis/article/view/356/335>.