



RMS

Revista Médica Sinergia

Volumen **4** Número **6**

PUBLICACION MENSUAL

Junio **2019**

<https://doi.org/10.31434/rms.v4i6>

Artículos

- Combined spinal-epidural versus epidural analgesia during labor: fetal effects and delivery outcomes.
- Colestasis intrahepática del embarazo
- Disruptores endocrinos: un riesgo para la salud reproductiva
- Teratoma: masa anexial en mujeres jóvenes
- Síndrome de hiperestimulación ovárica: complicación iatrogénica asociada a técnicas de reproducción asistida
- Manifestaciones cutáneas de lupus eritematoso, esclerosis sistémica y dermatomiositis
- Síndrome de DRESS: abordaje diagnóstico y terapéutico
- Nuevas estrategias farmacológicas para el tratamiento de cesación de tabaco
- Abordaje de la parálisis de Bell: diagnóstico y tratamiento
- Abordaje clínico y manejo de la depresión posparto
- Gangrena de Fournier: generalidades
- Tumor del saco vitelino (seno endodérmico) testicular en edad pediátrica



Indexada en:



CUERPO EDITORIAL

DIRECTORA

- Dra. Margarita Karol Malpartida Ampudia, Médico independiente, San José, Costa Rica.

EDITOR

- Dr. Esteban Sánchez Gaitán, Caja costarricense del Seguro Social, Limón, Costa Rica.

CONSEJO EDITORIAL

- Dr. Cesar Vallejos Pasache, Hospital III Iquitos, Loreto, Perú.
- Dra. Anais López, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.
- Dra. Ingrid Ballesteros Ordoñez, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia
- Dra. Mariela Burga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Lima, Perú.
- Dra. Patricia Santos Carlín, Ministerio de Salud (MINSA). Lima, Perú
- Dr. Raydel Pérez Castillo, Centro Provincial de Medicina Deportiva Las Tunas, Cuba

COMITÉ CIENTÍFICO

- Dr. Zulema Berrios Fuentes, Ministerio de Salud (MINSA), Lima, Perú.
- Dr. Gerardo Francisco Javier Rivera Silva, Universidad de Monterrey, Nuevo León, México
- Dr. Gilberto Malpartida Toribio, Hospital de la Solidaridad, Lima, Perú.
- Dra. Marcela Fernández Brenes, Caja costarricense del Seguro Social, Limón, Costa Rica
- Dr. Hans Reyes Garay, Eastern Maine Medical Center, Maine, United States
- Dr. Steven Acevedo Naranjo, Saint- Luc Hospital, Quebec, Canadá.
- Dr. Luis Osvaldo Farington Reyes, Hospital regional universitario Jose Maria Cabral y Baez, Republica Dominicana.
- Dra. Caridad Maria Tamayo Reus, Hospital Pediátrico Sur Antonio María Béguez César de Santiago de Cuba, Cuba.
- Dr. Luis Malpartida Toribio, Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, Callao, Perú
- Dra. Allison Viviana Segura Cotrino, Médico Jurídico en Prestadora de Salud, Colombia

EQUÍPO TÉCNICO

- Msc. Meylin Yamile Fernández Reyes, Universidad de Valencia, España.
- Lic. Margarita Ampudia Matos, Hospital de Emergencias Grau, Lima, Perú.
- Ing. Jorge Malpartida Toribio, Telefónica del Perú, Lima, Perú.
- Srta. Maricielo Ampudia Gutiérrez, George Mason University, Virginia, Estados Unidos.

Editorial Esculapio:

50 metros norte de UCIMED,
Sabana Sur, San José-Costa Rica
Teléfono: 8668002
E-mail:
revistamedicasinergia@gmail.com



Entidad editora:

SOMEA
SOCIEDAD DE MEDICOS DE AMERICA
Frente de la parada de buses Guácimo, Limón. Costa Rica
Teléfono: 8668002
Sociedadmedicosdeamerica@hotmail.com
<https://somea.businesscatalyst.com/informacion.html>





RMS

Revista **Médica Sinergia**

Publicación Mensual

Junio **2019**

Volumen **4** Numero **6**

Nombre de editorial: Editorial Médica Esculapio
Lugar de edición: 50 metros norte de UCIMED,
Sabana Sur, San José-Costa Rica



Contáctanos:
: 86680002

E-mail: revistamedicasinergia@gmail.com



:Revista Médica Sinergia



: Revista Médica Sinergia



AUTORES

Dra. Ana Elena Camacho Solís, Investigadora independiente, San José, Costa Rica

Médico general, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR). Código médico: 15816.
Correo: anaelena.cs25@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5276-1432>

Dra. Andrea Espinoza Artavia, Investigadora independiente, San José, Costa Rica

Médico general, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR). Código médico: 15174
Correo: a.espinozaartavia@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5512-2177>

Dra. Ana Lucia Pineda Mejía, Investigadora Independiente, San José, Costa Rica

Médico general, graduada de la Universidad Latina de Costa Rica (U. Latina), código médico: 14780
Correo: analupin1@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8925-9611>

Dra. Ana Sofía Zeledón Aguilera, Investigadora independiente, Heredia, Costa Rica

Médico general, graduada de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED), código médico 14569
Correo: sofiazeledon@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6542-4240>

Dra. Amaya Sainz Mejías, Investigadora Independiente, Alajuela, Costa Rica

Médico general, egresada de la Universidad de Costa Rica (UCR), código médico: 15168
Correo: sainzamaya@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7001-6708>

Dra. Catalina Coto Chaves, Instituto de psicopedagogía integral colegio Issac Martin (IPICIM), San José, Costa Rica.

Médico general, graduada de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED). Código médico 15306
Correo: catacoto1493@hotmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6152-0235>

Dra. Carolina Bolaños Parajeles, Hospital México, San José. Costa Rica

Médico general, graduada de la Universidad San Judas Tadeo, código médico: 15613
Correo: caritobp22@gmail.com . ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7749-7268>

Dr. David Villalobos Bonilla, Instituto Nacional de Seguros (INS), San José, Costa Rica

Médico general, graduado de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED), código médico 15388
Correo: davidvb77@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5369-8663>

Dra. Ishtar Estefanía Saborío Cervantes, Investigadora Independiente, Heredia, Costa Rica

Médico general, graduada de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED), código médico:15214
Correo: ishtar-8@hotmail.com . ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0106-9953>

Dra. Jimena María Segura Guevara, Investigador independiente, San José, Costa Rica

Médico general, graduado de la Universidad de Costa Rica (UCR).
Correo: segurajime01@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0887-3717>

Dra. Joselyn Chacón Madrigal, Investigadora Independiente, San José, Costa Rica

Médico general, graduada de la Universidad Latina de Costa Rica (U. Latina), código médico: 15051
Correo: joselyn_chacon65@hotmail.com . ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1075-4899>

Dra. Karen Wedel Herrera, Clínica FIMRC (Foundation for International Medical Relieve of Children), San José, Costa Rica

Médico general, egresada de la Universidad Autónoma de Centro América (UACA), código médico: 12961.
Correo: karenwh16@gmail.com . ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9692-554X>

Dra. Kembly Webb Webb, Investigadora independiente, San José, Costa Rica

Médico general, egresada de la Universidad de Costa Rica (UCR), código médico: 15200.
Correo: kembly.webb@ucr.ac.cr. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6444-4546>

Dr. Kevin Daniel Hines Chaves, Investigador independiente, San José, Costa Rica
Médico general, graduado de la Universidad de Costa Rica (UCR). Código médico: 15872
Correo: kevin.hines19@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6949-3179>

Dr. Kevin Leiva Gabriel, Investigador Independiente, San José Costa Rica
Médico general, graduado de la Universidad de Costa Rica (UCR). Código médico: 15918
Correo: Kevin.leivagabriel@ucr.ac.cr. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4563-3525>

Dra. Mariana Solís Solano, Investigadora Independiente, San José, Costa Rica
Médico general, graduada de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED), código médico:14634
Correo: solismariana92@hotmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5380-1712>

Dra. Mariana Peña Miranda, Investigadora independiente, San José, Costa Rica
Médico general, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR)
Correo: mariana.penam193@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0753-7217>

Dra. Mariana Vílchez León, Investigadora independiente, San José, Costa Rica
Médico general, egresada de la Universidad de Costa Rica (UCR), código médico: 15199.
Correo: mari_v31@hotmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7880-869X>

Dr. Marco Tulio Gómez Cerdas, Clínica Carlos Duran Cartin, San José, Costa Rica
Médico general, graduado de la Universidad de Iberoamérica (UNIBE). Código médico: 15082
Correo: mgc11@hotmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5329-3359>

Dr. Mauricio Jiménez Víquez, Solumed - Hospital La California, San José, Costa Rica
Médico general, graduado de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED). Código médico 15663
Correo: mjimenezvi18@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4392-5591>

Dra. Natalia Pérez Céspedes, Investigadora Independiente, Alajuela, Costa Rica
Médico general, egresada de la Universidad de Costa Rica (UCR). código médico: 15162
Correo: nataliaperezcespedes@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0132-9441>

Dr. Oscar Ugalde Jiménez, Consulthealth, San José, Costa Rica
Médico general, graduado de la Universidad de Iberoamérica (UNIBE). Código médico: 14727
Correo: oscaruj90@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2150-4967>

Dra. Rebeca Zumbado Vásquez, Investigadora independiente, Heredia, Costa Rica
Médico general, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR). Código médico: 15865
Correo: rebezv@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1681-1871>

Dra. Sofía de los Ángeles Mora Agüero, Investigadora independiente, Heredia, Costa Rica
Médico general, graduada de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED), código médico 14657
Correo: sofimo2291@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5032-6760>

Dra. Stephanie Naranjo Alfaro, Investigadora independiente, San José, Costa Rica
Médico general, graduada de la Universidad Latina de Costa Rica (U.Latina). Código médico 15569
Correo: dra.snaranjo@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9293-0616>

Dra. Tatiana María Corrales Morales, Hospital Metropolitano, San José, Costa Rica
Médico general, graduado de la Universidad de Iberoamérica (UNIBE). Código médico: 14717
Correo: tatianacorralesm@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3727-9968>

Dra. Tatiana Vargas Rubio, Investigadora independiente, Heredia, Costa Rica
Médico general, graduada de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED).
Correo: tavaru0309@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4635-7975>

Dra. Thania Solar Del Valle; Investigadora independiente; San José; Costa Rica
Médico general, graduado de la Universidad de Costa Rica (UCR). Código médico: 15161
Correo: thania.solar@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5693-8725>



Dra. Valeria Castro Corrales, Investigadora independiente, San José, Costa Rica

Médico general, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR). Código médico: 15820

Correo: valeriacastroco@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7044-0675>

Dra. Valeria Nicole Molina Jiménez, Investigadora independiente, San José, Costa Rica

Médico general, graduada de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED)

Correo: vale.molina06@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5359-9473>

Dra. Valerie Quesada Vargas, Investigador Independiente, San José Costa Rica

Médico general, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR). Código médico: 15888

Correo: Vdqv240@hotmail.com . ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6653-621X>

Combined spinal-epidural versus epidural analgesia during labor: fetal effects and delivery outcomes

Analgesia espinal-epidural combinada versus epidural durante la labor de parto: efectos sobre el feto y el parto

¹Dra. Thania Solar Del Valle

Investigadora independiente, San José, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0001-5693-8725>



RECIBIDO
22/03/2019

CORREGIDO
15/04/2019

ACEPTADO
01/05/2019

ABSTRACT

Pain during labor may elicit different responses that can be detrimental both to the mother and the fetus. Among the different methods used to relieve pain during childbirth, neuraxial analgesia has proven to be the most effective. The epidural technique and the combined spinal-epidural are the most common techniques for administering neuraxial analgesia. Several studies have analyzed the adverse reactions of these techniques, by comparing their effects on uteroplacental perfusion measured by uterine contractions, fetal heart rate and the need to perform an emergency cesarean delivery due to these alterations. Comparing the results in these studies, it was demonstrated that, even though patients that had received a combined spinal-epidural presented greater fetal heart rate alterations, this did not increase perinatal complications significantly. These alterations have shown to be transient and, if recognized and treated promptly, do not increase maternal or fetal morbidity and mortality.

KEYWORDS: anesthetics; analgesia; heart rate; opioids; parturition

RESUMEN

El dolor durante la labor de parto puede provocar diferentes respuestas que pueden llegar a ser perjudiciales tanto para la madre como para el feto. La analgesia neuroaxial ha demostrado ser el método más efectivo para el control del dolor durante el parto. La epidural y la combinación espinal-epidural son las técnicas más comunes de administración de analgesia neuroaxial. Múltiples estudios han analizado las reacciones adversas de estas técnicas, comparando sus efectos sobre la perfusión uteroplacentaria mediante la medición de contracciones uterinas, frecuencia cardíaca fetal y la necesidad de realizar una cesárea de

¹Médico general, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR). Código médico: 15161
thania.solar@gmail.com

emergencia debido a estas alteraciones. Al comparar los resultados obtenidos en estos estudios se pudo demostrar que, a pesar de que las pacientes a las que se les administró analgesia mediante combinación de espinal-epidural presentaron mayores alteraciones en la frecuencia cardíaca fetal, esto no aumentó de manera significativa las complicaciones perinatales. Se ha demostrado que estas alteraciones son transitorias y que, si se reconocen y se tratan oportunamente, no aumentan la morbimortalidad materna ni fetal.

PALABRAS CLAVE: anestésicos; analgesia; frecuencia cardíaca; opioides; parto.

INTRODUCTION

During labor, there are several cortical and physiological responses that are going to be received and interpreted differently, depending on individual emotional, motivational, cognitive, social and cultural factors. Throughout the first stage of labor, pain is caused by uterine contractions and cervical dilation. It is transmitted through visceral afferent sympathetic nerves that enter the spinal segments from T10 to L1. In the second stage of labor, when the cervix is fully dilated, pain is caused by perineal stretching and is transmitted through the pudendal nerve and sacral nerves from S2 through S4 (1,2).

There are various maternal physiological responses to labor pain. For example, release of stress hormones like cortisol, sympathetic nervous system response, increased oxygen consumption, hyperventilation, increased blood pressure, cardiac output and vascular resistance and delayed gastric emptying. These alterations are usually tolerated by both, the mother and the fetus, but they can also affect their well-being and the progress of labor. When a patient is not able to tolerate adequately labor pain, physiological effects such as increased

oxygen consumption and hyperventilation may produce hypocarbia and respiratory alkalosis and the release of stress hormones such as cortisol and catecholamines that can have a detrimental effect on uterine activity and uteroplacental blood flow. These responses can be attenuated by effective analgesia (1,2).

There are several methods of pain relief in childbirth. Neuraxial labor analgesia has proven to be the most effective method of intrapartum pain relief. The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) established that a woman's request for labor pain relief is a sufficient medical indication for its provision. The Epidural Technique and the Combined Spinal Epidural (CSE) are the most practiced methods of neuraxial analgesia; nevertheless, their effects are not yet completely elucidated.

The purpose of this review is to describe these techniques and to analyze recent studies in order to compare their effects on the fetus and the outcome of the delivery and to provide effective ways to prevent and treat alterations that may occur after these procedures (1).

METHODS

A systematic electronic literature search was performed in the databases PubMed and Science Direct. The search terms included “neuraxial analgesia”, “labor pain”, “pain relief during childbirth”, “epidural technique” and “combined spinal-epidural”.

NEURAXIAL ANALGESIA

The use of neuraxial analgesia has demonstrated to be not only effective but also beneficial for the mother and the fetus. It attenuates the sympathetic response to anxiety and pain by diminishing sympathetic nervous activity and reduces the risk of lower limb thromboembolism. It also permits women to have skin-to-skin contact with their babies immediately after birth which improves bonding, as recommended by The Royal College of Obstetrics and Gynaecology (3).

Several factors affect the extent, duration and density of the block, these include the anesthetic agents used, the dose of these agents, the position of the patient and the baricity, which determines how the solution will spread in the intrathecal space (1).

To prevent neurological injury, all neuraxial procedures must be performed below the conus medullaris, which usually can be found at the lower border of L1 vertebral body or sometimes it can end around L2. For this reason, the epidural/spinal needle is regularly inserted at the L3-L4 or L4-L5 intervertebral space (4,5).

There are relative and absolute contraindications for neuraxial analgesia. The absolute contraindications are lack of

consent from the patient, a condition that produces an elevated intracranial pressure and infection on the site of the procedure. Among the relative contraindications are preexisting neurological disease, coagulopathy or thrombocytopenia, severe mitral and aortic stenosis, left ventricular outflow obstruction and severe dehydration (5).

Effective neuraxial analgesia should provide pain relief while reversing the adverse maternal physiological responses during childbirth. Among the benefits of neuraxial analgesia are reduced maternal stress hormones, reduced hyperventilation, uterine vasodilation with increased placental perfusion and fewer episodes of hemoglobin desaturation (1).

The most common maternal side effects of neuraxial analgesia are hypotension, sedation, pruritus, nausea and vomiting, urinary retention, fever and shivering. They are caused by the neuraxial block itself or by direct effects of the local anesthetics and the opioids used to relieve the pain (6,7).

• Epidural technique

The epidural technique consists in the insertion of a catheter into the epidural space through the epidural needle with the subsequent administration of local anesthetic solutions. No dural puncture is required. Once the catheter is in place, a test dose of the anesthetic agent is injected to ensure the catheter is not in a vessel or in an intrathecal location. Administering the test dose prior to the actual doses is important because the quantities of medication used for epidural analgesia are approximately 10 times larger than the ones used for a spinal block. The epidural catheter allows a

constant administration of medication, which usually consists of a combination of long-acting anesthetics with short-acting opiates, by continuous infusion, boluses or a combination of both (4).

An epidural provides a more gradual onset of action, usually 15-20 minutes, and gives less neuromuscular blockade than spinal anesthesia. This slower onset is advantageous in situations in which a rapid onset of sympathetic blockade may cause hemodynamic alterations like in the case of cardiac or respiratory comorbidities (4,8).

- **Combined spinal-epidural technique**

The CSE is a procedure that combines the spinal injection of an analgesic agent to provide a rapid dense neuraxial block with the placement of an epidural catheter to prolong this block (6).

In the combined spinal-epidural technique, a spinal needle, usually 25–27 gauge, is passed through the epidural needle. It punctures the dura-arachnoid membrane and enters the subarachnoid space. Then, in this space, it is administered a local anesthetic agent, an opioid, or both. After that, a catheter is inserted into the epidural space to provide ongoing analgesia. With the CSE technique, lower doses of anesthetic medications are required (3).

The CSE has advantages from both techniques. It provides a rapid onset of blockade, compared with the epidural technique. It also produces a symmetric block and allows the anesthesiologist to extend both the duration and the level of the block. The disadvantages of this technique are that the recovery time is longer than that of an epidural and that it

carries a higher risk of postdural-puncture headache and medication errors that could cause a high spinal block (1,3).

FETAL EFFECTS

There are direct and indirect effects of neuraxial analgesia on the fetus. It may affect the fetus directly when local anesthetics or opioids are transferred to the maternal circulation and indirectly through the placenta, via maternal physiological and biochemical effects (6).

- **Uterine blood flow and placental perfusion**

During pregnancy, cardiac output is redistributed, increasing the uterine blood flow that supplies the myometrium, endometrium and the placenta. At term, the uterine blood flow represents approximately 10% to 15% of maternal cardiac output, nearly 750 mL/min (9).

The placenta is an organ that does not regulate itself. Near term, it receives almost 90% of total uterine blood flow. This blood flow redistribution may be subject to short-term regulatory influences and, therefore, hypotension caused by the sympathectomy produced by the neuraxial block can cause a reduction in placental perfusion. This may lead to alterations in the fetal heart rate pattern and even to a transient decrease in fetal oxygenation (9).

- **Effects on the fetus and the outcome of labor**

The administration of neuraxial analgesia may be followed by fetal heart rate abnormalities. These alterations may include bradycardia, reduced variability and late decelerations (1).

One of the theories that explain the mechanism that causes these fetal heart rate alterations is that, after the administration of neuraxial analgesia, there is a significant reduction of plasma epinephrine and a minor increase in plasma norepinephrine levels. Epinephrine has a tocolytic effect via β -2 adrenergic agonism, therefore, when epinephrine is reduced, there is an unopposed increase in uterine tone that leads to a decrease in placental blood flow and results in fetal bradycardia. Another theory proposes that the increases of norepinephrine levels may lead to vasoconstriction of uterine arteries, which may produce a reduction in placental perfusion that may also cause fetal bradycardia (8).

The study "Elevation of Uterine Basal Tone and Fetal Heart Rate Abnormalities After Labor Analgesia" evaluated 77 low-risk laboring patients. They were randomly assigned to receive one of two labor analgesia techniques: traditional epidural or CSE. They were monitored for 15 minutes before and 15 minutes after the administration of the analgesia with an intrauterine pressure transducer and with an external transducer for fetal heart rate (10).

All women received 10 mL/Kg Lactated Ringer's solution or normal saline. Patients in the epidural group received an epidural injection of 12.5 mg of 0.125% bupivacaine and 10 mcg of sufentanil. Patients in the CSE group received intrathecal solution of 2.5 mg 0.5% bupivacaine and 2.5 mcg sufentanil. Both procedures were followed by the placement of an epidural catheter with needle-through-needle technique. Analgesia was maintained with subsequent epidural boluses upon

patient request, with doses according to cervical dilatation: 0.125% until 7 cm, 0.25% between 8 and 9 cm, and 0.5% in the second stage and no epidural boluses were administered in the first 20 minutes of analgesia induction (10).

The study evaluated the alterations in fetal heart rate by testing the occurrence of prolonged decelerations (15 beats per minute or more for more than 2 minutes) or bradycardia (<100bpm) and the alterations in basal uterine tone by measuring the increase of 10 mmHg or more after the administration of a CSE compared with the traditional epidural. The analysis was performed for the first 15 minutes of analgesia induction.

The incidence of hypertonus and fetal heart rate alterations was greater in the CSE group than in the epidural group. There were 17 women that presented hypertonus in the CSE group, compared with 6 in the epidural group ($P=0.018$). 13 patients experienced fetal heart rate abnormalities in the CSE group compared with 2 on the epidural group ($P<0.01$). Both events presented simultaneously in 11 patients of the CSE group compared with 1 in the epidural group ($P<0.01$) (10).

In all cases both hypertonus and nonreassuring fetal heart rate were treated with general measures such as hydration, suspension of oxytocin and oxygen supplementation. There was no need for administration of tocolytic agents or to perform an emergency cesarean delivery. These findings exemplify that the faster the pain relief, as in the case of the combined spinal-epidural group, the higher the probability of uterine hypertonus and fetal heart rate changes (10).

In a prospective, randomized and double-blind study conducted at the Royal Free Hampstead NHS Trust in London, 115 parturients were recruited and randomly assigned to either CSE or epidural labor analgesia. They compared the two neuraxial techniques by assessing neonatal outcome based on Apgar scores and umbilical artery and vein pH and base excess and the obstetric outcome. They analyzed base excess under the premise that it may be a better indicator of neonatal metabolic status than pH because the latter may be affected by maternal breathing. Based on the results of this study, no difference was found in neonatal and obstetric outcomes between both neuraxial techniques (7).

How neuraxial analgesia affects the progression of labor and the delivery outcome has been subject to multiple trials. Several modifications have been made through the years in the choice of anesthetics and the doses of administration to prevent adverse effects. Some of the most concerning aspects are whether or not neuraxial analgesia increases the need for cesarean delivery, how it affects the duration of labor and its association with increased risk of instrumental delivery (11).

A 2018 Cochrane systematic review compared the effects of epidural with non-epidural or no analgesia for pain management in labor. They analyzed the association between neuraxial analgesia and the requirement of cesarean delivery in 33 trials involving 10,350 women. No difference was found in cesarean section rates between both groups (12).

The "Update on Modalities and Techniques for Labor Epidural Analgesia

and Anesthesia" analyses different neuraxial techniques and their effects on the mother, the fetus and the outcome of labor. They compared the results of various previous studies and concluded that the incidence of uterine tachysystole was greater with CSE than with the epidural technique and that the incidence of fetal bradycardia was also greater with CSE technique. Nevertheless, there was no difference observed in emergency cesarean delivery rates caused by fetal bradycardia between the two groups (8).

The effect of neuraxial analgesia on the duration of labor has been widely studied. Several randomized trials have compared epidural or intrathecal analgesia with systemic opioid analgesia. They have measured the time from the analgesia administration to complete dilation of the cervix and they have found that this time is significantly shorter after neuraxial analgesia, demonstrating that either epidural or CSE may reduce the duration of the first stage of labor (11).

Studies have determined that neuraxial analgesia may prolong the duration of the second stage of labor when being compared with other types of analgesia. However, the effect of neuraxial analgesia on the duration of this stage is still unclear, not only because the measurement of the time from the full cervical dilation to delivery is difficult to assess, but also because randomized trials have shown that this duration depends on the local anesthetic being administered and its concentration. Higher concentration neuraxial local anesthetics tend to cause a greater prolongation of the second stage than lower concentration solutions (11).

A 2017 meta-analysis studied the effect of epidural labor analgesia with low concentrations of local anesthetics on obstetric outcomes in ten trials that included 1809 women. They analyzed the effect on cesarean delivery rate in nine studies with a total of 1681 women and found that there was no significant difference between women with epidural and non-epidural analgesia.

For the effect on the duration of the first stage of labor they analyzed four trials with 438 women and for the effect on the duration of the second stage of labor, eight studies with a total of 1445 women. These studies showed no significant difference between both groups. The effect on the instrumental delivery birth rate was also studied. They included eight trials involving 1442 women. No difference in the instrumental birth rate was found whether or not rescue analgesia was used (13).

Neuraxial analgesia may be administered at any moment during labor. A 2014 Cochrane systematic review compared the effects of early versus late initiation of epidural analgesia in nine trials with a total of 15,752 women. They reported no difference in cesarean delivery rate, instrumental delivery, duration of second stage of labor and fetal outcomes between patients that received the analgesia with less than 4cm cervical dilation or later during labor. The results analyzed in this study have shown that, if the patient is in labor, there is no need to wait for a specific degree of cervical dilation (11,14).

MANAGEMENT OF ADVERSE EFFECTS

Hemodynamic alterations caused by neuraxial analgesia are usually transient

and must be recognized promptly in order to treat them and prevent perinatal complications. There are several pharmacological and non-pharmacological methods to prevent and treat these adverse effects.

The first recommendation is to discontinue intravenous oxytocin, if being used. This because oxytocin produces vasodilation that, in addition to the hypotension produced by the induced sympathectomy, may produce a decrease in cardiac output which can lead to a reduction in uterine blood flow and fetal bradycardia (11).

Then, the parturient should be placed in lateral decubitus position immediately after the administration of the analgesia to relieve aortocaval compression. Other options to displace the uterus are a lateral table tilt of $>15^\circ$ or a lumbo-pelvic wedge. Lower limb compression stockings or elastic bandages may be used to increase venous return (15, 16). Pregnant women present a reduction in functional residual capacity and an increase in oxygen demand of nearly 20%, which may cause early desaturations. Therefore, supplemental oxygen should be administered to prevent maternal desaturation and fetal hypoxemia (15).

Neuraxial anesthesia-induced hypotension causes several clinical manifestations. The mother may experience nausea, vomiting or syncope. These adverse effects may affect the overall birth experience and, if untreated, may be associated with fetal hypoxia and acidosis (16).

Symptomatic hypotension may be treated with vasoconstrictor agents and IV fluids. The ideal vasoconstrictor should be effective and able to improve maternal



blood pressure and uteroplacental blood flow with minimal placental transfer and adverse effects. It should also be easily titrated and should have a fast onset and a short duration of action. The most common agents used to treat hypotension after the administration of neuraxial analgesia are ephedrine and phenylephrine. Small repeated IV doses of these agents should be administered until hypotension is corrected (11,17).

Ephedrine stimulates α -adrenergic receptors in blood vessels, producing vasoconstriction and increasing maternal blood pressure. Its β -adrenergic metabolic effect increases maternal heart rate and cardiac output. However, there is evidence that this β -adrenergic effect may lead to tachyarrhythmias and fetal acidosis (16).

Phenylephrine is an α -adrenergic agonist that counteracts the reduction in systemic vascular resistances caused by the neuraxial analgesia while producing a decrease in heart rate, that is usually elevated due to reflex tachycardia. In the absence of bradycardia, phenylephrine has shown to maintain maternal blood pressure and umbilical artery pH better than ephedrine and to reduce maternal adverse symptoms (16).

CONCLUSIONS

If not tolerated adequately, pain during childbirth may be detrimental for the fetus and the progression of labor. Neuraxial analgesia is the most effective method of intrapartum pain relief. The most used techniques of neuraxial analgesia are the traditional epidural and the combined spinal-epidural. Both may produce maternal and fetal hemodynamic alterations. These alterations are more common after the intrathecal administration of local anesthetics or opioids, therefore, the incidence of hypertonus and fetal heart rate abnormalities is greater after the combined spinal-epidural technique. Studies have shown that hemodynamic alterations produced by both epidural and CSE are usually transient and that when recognized promptly and treated with adequate measures, they do not increase maternal or fetal morbidity and do not affect delivery outcomes; nevertheless, is recommended to monitor the patient's blood pressure, heart rate, oxygen saturation and the fetal heart rate, during and at least 15 minutes after the administration of any method of neuraxial analgesia to be able to detect and correct these alterations.

REFERENCIAS

1. Cunningham F, Leveno K, Bloom S, Dashe J, Spong C, Hoffman B et al. Williams Obstetrics, 25e. New York, N.Y.: McGraw Hill Medical; 2018.
2. Lowe N. The nature of labor pain. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2002; 186(5): S16-S24. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(02\)70179-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(02)70179-8)
3. Chu A, Ma S, Datta S. Analgesia in labour and delivery. Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine. 2017; 27(6): 184-190. <https://doi.org/10.1016/j.ogrm.2017.04.001>
4. O'Neal M. Obstetric anaesthesia: what a neurologist needs to know. Practical Neurology. 2019. <http://dx.doi.org/10.1136/practneurol-2018-002081>

5. Olawin A, Das J. Spinal Anesthesia. National Center for Biotechnology Information Search database [Internet]. 2019 [cited 19 January 2019]; NBK537299. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537299/>
6. Reynolds F. The effects of maternal labour analgesia on the fetus. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2010; 24(3): 289-302. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2009.11.003>
7. Patel N, El-Wahab N, Fernando R, Wilson S, Robson S, Columb M et al. Fetal effects of combined spinal-epidural vs epidural labour analgesia: a prospective, randomised double-blind study. *Anaesthesia*. 2014; 69(5): 458-467. <https://doi.org/10.1111/anae.12602>
8. Chau A, Tsen L. Update on Modalities and Techniques for Labor Epidural Analgesia and Anesthesia. *Advances in Anesthesia*. 2018; 36(1): 139-162. <https://doi.org/10.1016/j.aan.2018.07.006>
9. Michael R, Ervin M, Novak D. *Obtetrics Normal and Problem Pregnancies*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; c2017. Placental and Fetal Physiology: p. 28-29.
10. Abrão K, Francisco R, Miyadahira S, Cicarelli D, Zugaib M. Elevation of Uterine Basal Tone and Fetal Heart Rate Abnormalities After Labor Analgesia: A Randomized Controlled Trial. *Obstetric Anesthesia Digest*. 2009; 29(4): 207-208. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31818f5eb6>
11. Grant G. Adverse effects of neuraxial analgesia and anesthesia for obstetrics [Online]. Waltham, Massachusetts: UpToDate; 2019 [cited 22 January 2019]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/adverse-effects-of-neuraxial-analgesia-and-anesthesia-for-obstetrics>
12. Anim-Somuah M, Smyth RM, Cyna AM, Cuthbert A. Epidural versus non-epidural or no analgesia for pain management in labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018 05 21;(5): CD000331. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd000331.pub4>
13. Wang T, Sun S, Huang S. Effects of Epidural Labor Analgesia With Low Concentrations of Local Anesthetics on Obstetric Outcomes. *Anesthesia & Analgesia*. 2017 05; 124(5): 1571-1580. <https://doi.org/10.1213/ane.0000000000001709>.
14. Sng BL, Leong WL, Zeng Y, Siddiqui FJ, Assam PN, Lim Y, Chan ES, Sia AT. Early versus late initiation of epidural analgesia for labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014 Oct 09; (10): CD007238. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd007238.pub2>
15. Ravindra G, Madamangalam A, Seetharamaiah S. Anaesthesia for non-obstetric surgery in obstetric patients. *Indian Journal of Anaesthesia*. 2018; 62(9): 710-716. https://doi.org/10.4103/ija.IJA_463_18
16. O'Sullivan O, Cockerham R. Spinal-induced hypotension at caesarean section. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. 2016; 17(7): 328-330. <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2016.04.003>
17. Tan H, Sng B. Control of blood pressure during spinal anaesthesia for caesarean section. *Trends in Anaesthesia and Critical Care*. 2013; 3(3): 166-170. <https://doi.org/10.1016/j.tacc.2013.02.010>

Colestasis intrahepática del embarazo

Intrahepatic cholestasis in pregnancy



¹**Dra. Andrea Espinoza Artavia**

Investigadora independiente, San José, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0001-5512-2177>

²**Dra. Mariana Vílchez León**

Investigadora independiente, San José, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0001-7880-869X>

³**Dra. Kembly Webb Webb**

Investigadora independiente, San José, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0002-6444-4546>

RECIBIDO

CORREGIDO

ACEPTADO

18/03/2019

03/04/2019

26/04/2019

RESUMEN

La colestasis intrahepática del embarazo es la enfermedad hepática específica del embarazo más común, y se presenta típicamente durante el segundo trimestre tardío o tercer trimestre del embarazo. Tiene una etiología multifactorial, que dependerá de características genéticas e influencias hormonales entre otras variables. Se caracteriza por prurito y alteraciones a nivel de parámetros de laboratorio, tales como elevación de ácidos biliares y alteración de pruebas de función hepática. Aún es poco comprendida, y debido a que no se han estandarizado las guías, cuenta con distintos criterios diagnósticos. El pilar del tratamiento consiste en el ácido ursodesoxicólico. Suele ser benigna para la mujer con una rápida resolución posterior al parto, pero está asociada a complicaciones adversas perinatales, entre ellas el parto pretérmino y la muerte fetal intrauterina. Aún queda mucho por explorar y determinar respecto a esta patología de carácter complejo, para lograr alcanzar un consenso entre las distintas guías y conseguir las mejores recomendaciones para la población a escala mundial.

PALABRAS CLAVE: embarazo; colestasis intrahepática; ácidos y sales biliares; ácido ursodesoxicólico; mortalidad fetal.

ABSTRACT

Intrahepatic cholestasis of pregnancy is the most common pregnancy-specific liver disease and typically occurs during the second trimester or third trimester of pregnancy. It has a multifactorial etiology, which will depend on genetic characteristics and hormonal influences, among

¹Médico general, graduada de la Universidad de de Costa Rica (UCR), código médico: 15174
a.espinozaartavia@gmail.com

²Médico general, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR), código médico: 15199.
mari_v31@hotmail.com

³Médico general, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR), código médico: 151200.
kembly.webb@ucr.ac.cr

other variables. It is characterized by pruritus and alterations of laboratory parameters, such as elevation of bile acids and alteration of liver function tests. It is still poorly understood and because the guidelines have not yet been standardized, it has different diagnostic criteria. The treatment pillar consists of ursodeoxycholic acid. It is usually benign for women with rapid resolution after childbirth, but is associated with adverse perinatal complications, including preterm birth and intrauterine fetal death. There is still much to explore and determine regarding this complex pathology, in order to reach a consensus among the different guides and to obtain the best recommendations for the population worldwide.

KEYWORDS: pregnancy; cholestasis, intrahepatic; bile acids and salts; ursodeoxycholic acid; fetal mortality.

INTRODUCCIÓN

La colestasis intrahepática del embarazo (CIE) es la enfermedad hepática reversible específica del embarazo más común. Se da durante el segundo o tercer trimestre del embarazo, y se caracteriza por prurito con elevación de ácidos biliares y elevación de enzimas hepáticas, en ausencia de otras enfermedades sistémicas o hepáticas (1-5). Su etiología es multifactorial, y las incidencias varían a nivel geográfico y étnico. Suele ser relativamente benigna para la madre, pero tiene muchos efectos negativos a nivel del feto, incluyendo muerte fetal intrauterina y nacimiento prematuro (2,4).

Pese a múltiples estudios, aún hay opiniones divergentes entre los expertos respecto a los criterios diagnósticos y manejo tanto materno como fetal. Se pretende desarrollar la presente revisión, con vistas a describir el manejo que se tiene actualmente en la colestasis intrahepática del embarazo, así como identificar las posibles brechas que aún existen para futuras investigaciones respecto al tema.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para la elaboración de esta revisión, se buscó bibliografía de los últimos 5 años en Pubmed con los términos “colestasis”, “intrahepática” y “embarazo”. La búsqueda se enfocó en asociar dichos términos. Fueron relevantes para el objetivo de la revisión aquellos artículos que dieran un especial énfasis al manejo actual de la colestasis intrahepática en el embarazo. Se tomó en cuenta el uso de bibliografía tanto en inglés como en español.

EPIDEMIOLOGÍA

A nivel global, la CIE tiene una incidencia de 0,2-2% entre todos los embarazos, mostrando variaciones geográficas, étnicas y estacionales (3). Dicha incidencia suele ser mayor en Sudamérica y el norte de Europa, con una predominancia en países latinoamericanos, siendo Chile uno de los más perjudicados (6). Uno de los grupos étnicos más frecuentemente afectados son los indígenas araucanos de Chile, debido a una serie de alteraciones genéticas en transportadores

hepatobiliares (7). Otros datos muestran como la incidencia en Estados Unidos es de 2 por cada 10,000 embarazos y en Europa de 20 por 10,000 (7).

ETIOLOGÍA

La etiología es multifactorial, influyendo tanto factores hormonales como genéticos en individuos predispuestos (2). La hiperestrogenemia que ocurre durante la gestación, particularmente durante el tercer trimestre de embarazo, presenta efectos colestásicos debido a que el estradiol, mediante la activación del receptor de estrógenos, produce una regulación negativa sobre la bomba exportadora de sales biliares "BSEP" (o bien, ABCB11). Otro mecanismo descrito es mediante el metabolismo anormal de la progesterona, debido a los efectos colestásicos que producen los metabolitos de la progesterona sulfatada al antagonizar el receptor farnesiloide X (FXR) y alterar la entrada y salida de ácidos biliares del hepatocito. Estos metabolitos se han asociado con la severidad del cuadro clínico (2,7,8). Asimismo, en aproximadamente 15% de los casos, el síndrome se encuentra relacionado a una alteración en la expresión de ciertos genes de transportadores de proteínas hepatobiliares, lo que explica el desarrollo de diferencias étnicas y predisposición en familiares de primer grado (1,2). Mutaciones a nivel de las proteínas hepatobiliares transportadoras, tales como el transportador de fosfolípidos acoplado a ATP MDR3/ABCB4, el transportador de amino-fosfolípidos ATP8B1/FIC1, y la bomba exportadora de sales biliares

BSEP/ABCB11, se han visto implicadas en formas familiares de CIE (1).

Adicionalmente, algunos estudios poblacionales han demostrado ciertos factores ambientales que contribuyen al desarrollo de esta patología, tales como la dieta baja en selenio (que se encuentra en comidas como el trigo, pollo, carne y pescado), el consumo disminuido de vitamina D, y la época de invierno (2,6).

FACTORES DE RIESGO

Entre los factores de riesgo se encuentran los antecedentes heredofamiliares o personales de CIE, la reproducción asistida, los embarazos múltiples y la edad materna avanzada (2, 7, 9). Se estima que los antecedentes personales o familiares de CIE tienen un riesgo de recurrencia de entre el 40 al 92% (1).

Algunas guías, entre ellas la propuesta por el Colegio Americano de Gastroenterología (ACG por sus siglas en inglés), mencionan varias enfermedades hepáticas como factores de riesgo para el desarrollo de esta patología. Entre ellas se citan la colelitiasis y las enfermedades hepáticas virales (1). Ante ello se recomienda el tamizaje con pruebas de laboratorio y ultrasonido para futuro beneficio en estas pacientes (8).

CLÍNICA

El principal síntoma consiste en prurito no asociado a rash. Típicamente el prurito es más intenso a nivel de palmas y plantas de los pies, de predominio nocturno, el cual suele comenzar durante

el tercer trimestre de embarazo. Puede ser localizado o generalizado y en casos severos puede haber excoriación por rascado; mostrando en estos casos en el que llega a ser tan intenso, angustia psicológica y alteraciones del sueño. Otras manifestaciones clínicas que la paciente puede llegar a experimentar son: ictericia, anorexia, náuseas, vómitos y esteatorrea debido a malabsorción de grasas (1,2,7,8).

DIAGNÓSTICO

Las pacientes pueden presentar niveles elevados de ácidos biliares totales en suero, particularmente de ácidos biliares conjugados y predominantemente del ácido cólico. Esta es la alteración de laboratorio más común, reportándose en hasta 90% de los casos (4,7,10). Igualmente suele presentarse hiperbilirrubinemia leve de predominio directo en hasta 25% de los casos, y 10% de los pacientes pueden desarrollar ictericia. Los niveles séricos de las aminotransferasas suelen estar elevados hasta en un 60% de las pacientes, mientras que los de fosfatasa alcalina pueden estar ligeramente elevados y los de gama glutamil transpeptidasa pueden estar normales o elevados (1,7,10).

El estudio por imágenes revela que no ocurre alteración a nivel del parénquima o de la anatomía hepática. Por su parte, las biopsias hepáticas en estos casos reportan un tinte bilioso de los hepatocitos y taponos biliares a nivel de los canalículos biliares, sin que se produzca actividad necrótica o inflamatoria; estos hallazgos concuerdan con colestasis (7).

En una revisión realizada por Bicocca y colegas, se compararon criterios

diagnósticos entre las distintas guías existentes respecto a la CIE. Para esto, se tomaron en cuenta las guías del ACG, del Colegio Real de Obstetras y Ginecólogos (RCOG por sus siglas en inglés), de la Comunidad en Práctica Maternal y Neonatal del Sur de Australia (SAMNCP por sus siglas en inglés), del Gobierno de Departamento de Salud del Oeste de Australia (GWADOH por sus siglas en inglés), de la Asociación Europea para Estudio del Hígado (EASL por sus siglas en inglés) y de la Sociedad de Medicina Materno-Fetal (SMFM por sus siglas en inglés) (1).

El GWADOH y el RCOG definen la CIE como prurito asociado al embarazo acompañado de una elevación en las pruebas de función hepática o de la concentración de ácidos biliares, sin otra causa probable, que resuelve posterior al parto. Además, se indica que cualquier valor por encima de lo normal esperado para el embarazo en las transaminasas (AST: 3-33 u/L y ALT: 2-33 u/L dependiendo del trimestre), gama-glutamil-transpeptidasa (2-26 u/L dependiendo del trimestre), o ácidos biliares (hasta 11.3 $\mu\text{mol/L}$ en el tercer trimestre), puede ser utilizado para fines diagnósticos, y la RCOG especifica que la elevación de los ácidos biliares no se requiere para realizar el diagnóstico (1,11). El ACG, la EASL y la SMFM mencionan que el diagnóstico se da con prurito persistente que resuelve posterior al parto, y valores de ácidos biliares $>10\mu\text{mol/L}$ (1).

La SAMNCP es la única guía cuyo enfoque divide las elevaciones de los valores de ácidos biliares en leves (10-40 $\mu\text{mol/L}$) y severas ($>40\mu\text{mol/L}$). El diagnóstico es sugestivo con prurito que presenta niveles mayores a 10 $\mu\text{mol/L}$, y

definitivo cuando los valores son >15 $\mu\text{mol/L}$. Además, no incluye los niveles de transaminasas y de gama-glutamil transpeptidasa dentro de los criterios diagnósticos (1).

Todas las guías indican que en caso de que persistan las anomalías en parámetros de laboratorio posterior al parto, se debe reconsiderar el diagnóstico de CIE. El diagnóstico diferencial de la CIE incluye: preeclampsia, hemólisis, síndrome HELLP, hígado graso agudo del embarazo, abuso de drogas y otras entidades hepáticas o dermatológicas. Otras pruebas de laboratorio para excluir otras etiologías se deberán de valorar según los factores de riesgo individuales (1).

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO Y NO FARMACOLÓGICO

La terapia de primera línea recomendada por las guías es el ácido ursodesoxicólico (UDCA), un ácido biliar hidrofílico que estimula la síntesis e inserción de transportadores de ácidos biliares en la membrana de los hepatocitos, con lo cual se normalizan las alteraciones en laboratorios, y disminuye el prurito al estimular la excreción de ácidos biliares. El UDCA también reduce las concentraciones de ácidos biliares en el feto y protege los colangiocitos y hepatocitos de la madre de lesión celular y apoptosis (2,6,7). Aún no se comprende bien la relación del UDCA con los resultados en eventos adversos perinatales. El estudio PITCHES actualmente estudia esta relación contra placebo en una gran muestra de mujeres de gran Bretaña (2).

Se puede iniciar el tratamiento ya sea de forma empírica cuando los síntomas son evidentes y se descartan otras etiologías posibles, o se pueden repetir las pruebas de laboratorio semanalmente hasta demostrar alteración en los parámetros esperados para iniciar la terapia (10). La ACG y GWADOH recomiendan iniciar con una dosis de UDCA de 10-15 mg/kg/día. La SAMNCP por su lado, recomienda iniciar la terapia con 250mg tres veces al día para CIE leve, y 500mg tres veces al día para enfermedad severa, con un máximo de 750mg tres a cuatro veces por día (1,12). El UDCA presenta buena tolerancia oral en embarazadas, con diarrea y náuseas como los principales efectos adversos (6). La mejoría sintomática suele darse en aproximadamente una a dos semanas posteriores al inicio de la terapia, y la mejoría en parámetros de laboratorio en tres a cuatro semanas. En caso de no haber mejoría sintomática para las dos semanas, se puede titular la dosis de UDCA hasta un máximo de 21 mg/kg/día (10).

La rifampicina es una droga de segunda línea que ha mostrado disminución de alteraciones de laboratorio y prurito, usado en combinación con UDCA; mostrando una reducción de estos parámetros en aproximadamente 50% de las mujeres (2,8).

Las distintas guías no recomiendan el uso de dexametasona como tratamiento, debido a que no tiene beneficios sobre el UDCA y presenta efectos adversos neurológicos para el feto en desarrollo (1). La ACG recomienda el uso de dexametasona únicamente para maduración pulmonar (12).

Otros tratamientos que pueden mejorar los síntomas y/o disminuir los niveles de ácidos biliares son: la hidroxicina, el fenobarbital, la colestiramina y la S-adenosil metionina (7). Sin embargo, aún no cuentan con suficiente evidencia científica respaldada en ensayos clínicos controlados y aleatorizados; a lo que se suma que en varias ocasiones estas opciones terapéuticas han probado ser inferiores en comparación al UDCA, en cuanto a los beneficios mostrados (8). Algunos de los tratamientos no farmacológicos descritos son los baños frescos, los baños con avena o con bicarbonato, y las cremas o lociones con mentol. Estos pueden aliviar los síntomas de prurito y causar comodidad (6).

MANEJO DEL PARTO Y COMPLICACIONES RELACIONADAS

En el embarazo normal, los ácidos biliares están presentes en bajos niveles en la circulación fetal, y se desplazan desde feto hasta la madre mediante la circulación placentaria. En la CIE el gradiente se revierte debido a la elevación de las concentraciones de ácidos biliares en la sangre materna. Niveles superiores a 40 $\mu\text{mol/L}$ en la madre aumentan el riesgo de que el feto presente eventos adversos (2).

La CIE aumenta el riesgo de eventos adversos perinatales severos, tales como la meconización del líquido amniótico e íleo meconial, hipoxia o sufrimiento fetal, partos pretérmino espontáneos o iatrogénicos, y muerte fetal intrauterina (2,3,7). El aumento en el riesgo de embarazos prematuros ocurre debido a la estimulación de los receptores de oxitocina, lo que genera contracciones a

nivel de miometrio. Los ácidos biliares pueden también alterar el sistema cardiovascular fetal al acumularse en los miocitos, causando trastornos del ritmo en el feto. Asimismo, al acumularse en pulmón puede causar alteraciones en la producción de surfactante, causando atelectasias y dificultad respiratoria en el feto (2). El mecanismo mediante el cual se produce la muerte intrauterina aún no ha sido totalmente elucidado, aunque se ha atribuido cierto nivel de afectación placentaria (8).

La SAMNCP recomienda hospitalizar a las pacientes con valores de ácidos biliares superiores a 40 $\mu\text{mol/L}$ o $\text{ALT} > 200 \text{ IU/L}$, con toma de laboratorios control dos veces por semana y pruebas de coagulación al momento del diagnóstico de la CIE severa y nuevamente previo al parto. En caso de que se controlen los niveles de ácidos biliares y/o la ALT, se puede manejar a la paciente de forma ambulatoria con laboratorios control semanales (1).

El monitoreo fetal anteparto no ha probado ser efectivo en varios estudios y se le ha dado un mal uso, puesto que ha provocado variaciones marcadas al decidir el momento del parto por intentar balancear el riesgo de muerte fetal intrauterina contra los riesgos de un parto pretérmino o de término temprano. Este problema nace a raíz de una falta de consenso entre las guías a nivel mundial; al respecto, las guías publicadas en el 2011 por el RCOG, sugieren discutir con las pacientes la posibilidad de un parto de término temprano como método para minimizar el riesgo de muerte fetal intrauterina, lo cual se respalda por la escasa evidencia científica existente (13). Por lo general, las guías recomiendan un parto entre las 37 y 38

semanas (1). Pese a que aún no se conoce una terapia efectiva contra la muerte fetal intrauterina, Ovadia y colegas realizaron un meta-análisis de 27 estudios publicado este mismo año, en el cual deseaban determinar la relación entre los marcadores bioquímicos con la posibilidad de eventos adversos perinatales. En dicho estudio, se determinó que las concentraciones de ácidos biliares totales elevadas eran altamente predictivas de muerte fetal intrauterina en embarazos únicos. Según el estudio, el aumento de casos de muerte fetal intrauterina sólo excedía el número de casos respecto a la población normal al alcanzar niveles de ácidos biliares totales de 100 $\mu\text{mol/L}$ o más (14). En dichas mujeres, se recomienda realizar el parto a las 35-36 semanas de gestación. Dado que esto comprende la minoría de los casos, se espera que haya una reducción de partos pretérmino iatrogénicos. No obstante, se recomienda realizar una medición semanal de los niveles de ácidos biliares, debido al aumento que presentan al avanzar el embarazo (13). Las guías también recomiendan realizar pruebas de función hepática semanalmente antes del parto, con un control de pruebas de coagulación en caso de alteración en los parámetros anteriores. Además, tanto el GWADOH como el RCOG recomiendan monitorizar la frecuencia cardíaca fetal durante el parto (1).

Un estudio de cohorte realizado por Liu y colegas que comprendía 1,319 casos de colestasis intrahepática del embarazo, los 163 casos de pacientes con niveles de ácidos biliares entre 40-99 $\mu\text{mol/L}$ no asociaron un aumento del riesgo de muerte fetal intrauterina. Esto es

concordante con el estudio realizado por Ovadia y colegas, en el cual se propone el corte de aumento en el riesgo a los 100 $\mu\text{mol/L}$ (13-15).

El parto suele producir completo y rápido alivio de los síntomas, con resultados maternos favorables sin secuelas a largo plazo (7). Sin embargo, la CIE está asociada a patologías metabólicas en la embarazada, debido a que aumenta la susceptibilidad materna de presentar alteraciones en el metabolismo de la glucosa y de los lípidos. Esto ocurre debido a la unión de los ácidos biliares circulantes en sangre con el receptor nuclear de ácidos biliares FXR y el receptor de ácidos biliares acoplado a proteínas G TGR5. Esto provocará un aumento en la incidencia de diabetes mellitus gestacional, dislipidemia y macrosomía fetal (2). La CIE también presenta una asociación con la mayor incidencia de preeclampsia (4).

Varios estudios han relacionado la CIE con deficiencia de vitamina K producida por la esteatorrea leve de la colestasis o por la terapia con colestiramina, lo cual produce alteraciones en la coagulación y aumentan el riesgo de hemorragia posparto (7, 8). Se pueden monitorizar los tiempos de protrombina durante el embarazo con especial atención cerca del parto, y se puede administrar vitamina K de ser necesaria (7). El RCOG y la SAMNCP recomiendan iniciar con una dosis de vitamina K de 5-10mg por día en caso de haber elevación en el tiempo de protrombina. Además, la SAMNCP recomienda un manejo activo del tercer estadio del parto (1).

Otros estudios también han demostrado que las mujeres con historia de CIE tienen un riesgo aumentado de

desarrollar enfermedades hepatobiliares, cardiovasculares e inmunes a futuro, entre las cuales se citan: diabetes, patología tiroidea, psoriasis, poliartropatías, enfermedad de Crohn, hepatitis crónica, fibrosis y cirrosis hepática, colelitiasis y colangitis (1,2,7,16). GWADOH Y SAMNCP describen que mujeres con formas familiares severas de esta patología, tienen un riesgo aumentado de desarrollar enfermedades hepáticas crónicas posteriormente (1). También se ha descrito mayor riesgo de desarrollar cáncer de hígado o del árbol biliar (8).

SEGUIMIENTO

Según Biccoca y colegas, el prurito suele resolver en uno a dos días y la ictericia en una semana. A su vez, los niveles de ácidos biliares retornan a sus valores normales en una semana y las pruebas de función hepática entre un mes y seis semanas. La mayoría de guías recomiendan realizar pruebas de función hepática entre las dos y seis semanas posteriores al parto. La SAMNCP es la única guía que menciona la repetición de las pruebas de ácidos biliares para ver si normalizan. En caso de que los laboratorios no vuelvan a la normalidad, se pueden considerar hepatitis C, cirrosis biliar primaria y colangitis esclerosante primaria como posibles diagnósticos (1). La lactancia materna no está contraindicada en el posparto (1). Es importante discutir el riesgo de recurrencia para los próximos embarazos. Por lo general, todas las opciones anticonceptivas se encuentran dentro de una categoría uno de recomendación (no hay restricciones), excepto las opciones que contienen

estrógeno que se encuentran en una categoría dos de uso (los beneficios suelen superar los riesgos teóricos o comprobados) (17).

CONCLUSIONES

La presente revisión permitió concluir que la colestasis intrahepática del embarazo es una patología compleja y potencialmente peligrosa para el feto, poco comprendida por el personal sanitario, existiendo aún mucho debate respecto al diagnóstico y correcto manejo de la misma. El hecho de que no sea una patología tan frecuente, aunado a la falta de uniformidad de las guías, complica el manejo. Con el abordaje actual, los resultados de laboratorio suelen atrasar el diagnóstico mucho después de la aparición de los síntomas. Es importante mejorar la recolección de datos para el análisis de esta patología a futuro, realizando estudios clínicos retrospectivos, y proponiendo guías por parte de otras organizaciones internacionales que le den importancia a unificar los distintos lineamientos que se deban seguir para el diagnóstico y tratamiento. Además, estas pacientes se pueden ver beneficiadas de un manejo en conjunto con otros especialistas, como dermatólogos, gastroenterólogos, pediatras y obstetras, con el fin de mejorar los resultados tanto para la madre como para el feto.

A nivel de tratamiento, se pueden explorar otras opciones que actúen a nivel de la circulación enterohepática, o que contrarresten el efecto sobre los receptores implicados en esta patología como el FXR y el TGR5. Cabe destacar además, la importancia de terapias que logren disminuir la incidencia de muerte

fetal intrauterina, siendo este el comprendido hasta la actualidad. desenlace más sombrío y poco

REFERENCIAS

1. Bicocca MJ, Sperling JD, Chauhan SP. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Review of six national and regional guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018 Diciembre; 231: 180-187. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.10.041>
2. Chivers S, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynaecol Reprod Med.* 2018 Julio; 28(7): 215-217. <https://doi.org/10.1016/j.ogrm.2018.06.003>
3. Williamson C, Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2014 Julio; 124(1): 120-133. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000346>
4. Dixon PH, Williamson C. The pathophysiology of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2016 Abril; 40(2): 141-153. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2015.12.008>
5. Henderson CE, Shah RR, Gottimukkala S, Ferreira KK, Hamaoui A, Mercado R. Primum non nocere: how active management became modus operandi for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *AmJ Obstet Gynecol.* 2014 Setiembre; 211(3): 189–196. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.03.058>
6. Gabzdyl EM, Schlaeger JM. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a critical clinical review. *J Perinat Neonatal Nurs.* 2015 Enero; 29(1): 41-50. <https://doi.org/10.1097/JPN.0000000000000077>
7. Cappell MS. *Obtetrics Normal and Problem Pregnancies.* 7th ed. Philadelphia: Elsevier; c2016 Abril. *Hepatic Disorders During Pregnancy*; p.1008-1011.
8. Ovadia C, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Recent advances. *Clin Dermatol.* 2016 Mayo-Junio; 34(3): 327-334. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2016.02.004>
9. Floreani A, Gervasi MT. New Insights on Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Clin Liver Dis.* 2016 Febrero; 20(1): 177-189. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2015.08.010>
10. Lindor KD, Lee RH. Intrahepatic cholestasis of pregnancy [Internet]. Waltham, MA: Uptodate; 2019 [citado 2019 Marzo 16]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/intrahepatic-cholestasis-of-pregnancy/print>
11. Cunningham FG. Normal reference ranges for laboratory values in pregnancy [Internet]. Waltham, MA: Uptodate; 2019 [citado 2019 Abril 03]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/normal-reference-ranges-for-laboratory-values-in-pregnancy/print>
12. Tram TT, Ahn J, Reau NS. ACG clinical guideline: liver disease and pregnancy. *Am J Gastroenterol.* 2016 Febrero; 111(2): 176–194. <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.430>
13. Palmer KR, Xiahoua L, Mol BW. Management of intrahepatic cholestasis in pregnancy. *Lancet.* 2019 Febrero; 393(10174): 853-854. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)33186-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)33186-6)
14. Ovadia C, Seed PT, Sklavounos A, Geenes V, Di Ilio C, Chambers J, et al. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. *Lancet.* 2019 Marzo; 393(10174): 899-909. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31877-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31877-4)
15. Liu X, Landon MB, Chen Y, Cheng W. Perinatal outcomes with intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015 Setiembre; 29(13): 2176-2181. <https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1079612>
16. Wikström Shemer EA, Stephansson O, Thuresson M, Thorsell M, Ludvigsson JF, Marschall HU. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and cancer, immunemediated and cardiovascular diseases: A

population-based cohort study. J Hepatol. 2015 Agosto; 63(2): 456–461. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.03.010>

17. Curtis KM, Tepper NK, Jatlaoui TC, Berry-Bibee E, Horton LG, Zapata LB, et al. US medical eligibility criteria for contraceptive use. 2016 Julio. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.rr6503a1>

Disruptores endocrinos: un riesgo para la salud reproductiva

Endocrine disruptors: a risk to reproductive health

¹Dra. Karen Wedel Herrera

Clínica FIMRC (Foundation for International Medical Relief of Children),
San José, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0001-9692-554X>



RECIBIDO

CORREGIDO

ACEPTADO

01/04/2019

15/04/2019

30/04/2019

RESUMEN

Los disruptores endocrinos (DE) son compuestos con actividad endocrina y están presentes en el ambiente, tienen el potencial de interferir con diversos procesos fisiológicos en humanos y animales; algunos de los sistemas que se ven afectados por estos compuestos son el sistema nervioso central, el endocrino, óseo y el inmunológico. En la actualidad se cree que estos compuestos serían los responsables en alteraciones de la reproducción humana y como precursores de algunos tipos de cáncer del sistema reproductivo tanto en hombres como en mujeres. Los disruptores endocrinos son sustancias a las cuales se está expuesto de forma diaria; se requiere de métodos de evaluación molecular y científica para comprender los efectos a corto y largo plazo de éstos compuestos en la sociedad costarricense.

PALABRAS CLAVE: disruptores endocrinos; disruptores hormonales; contaminantes ambientales; infertilidad; insuficiencia ovárica primaria; fertilidad.

ABSTRACT

Endocrine disruptors (ED) are compounds with endocrine activity and are present in the environment, have the potential to interfere with various physiological processes in humans and animals; Some of the systems that are affected by these compounds are the central nervous system, the endocrine system, the bone system and the immunological system. Currently, it is believed that these compounds are responsible for alterations in human reproduction and as precursors of some cancers of the reproductive system in both men and women. Endocrine disruptors are substances to which you are exposed on a daily basis; molecular and scientific evaluation methods are required to understand the short- and long-term effects of these compounds in Costa Rican

¹Médico general, egresada de la Universidad Autónoma de Centro América (UACA), código médico: 12961.
karenwh16@gmail.com

society.

KEYWORDS: endocrine disruptors; hormone disrupters; environmental contaminants; infertility; primary ovarian failure; fertility.

INTRODUCCIÓN

Para el año 1953 se dio la alarma médica cuando se revela que el pesticida dicloro difenil tricloroetano (DDT) y los bifenilos policlorados (PCB) actúan imitando el trabajo de los estrógenos; lo cual significa que desde el punto de vista de las investigaciones médicas el conocimiento sobre sustancias que alteran el sistema endocrino no es un descubrimiento científico reciente (1).

El concepto disruptores endocrinos (DE) fue propuesto en 1991 por la Dra. Theo Colborn definiéndolo como “sustancias químicas capaces de alterar el equilibrio hormonal y la regulación del desarrollo embrionario y, por tanto, con capacidad de provocar efectos adversos sobre la salud de un organismo o de su progenie”. Concepto que se evidenció en los animales salvajes de los Grandes Lagos de los Estados Unidos que presentaron una disminución en la mortalidad, aunque los supervivientes presentaban alteraciones en los sistemas reproductivo, endocrino, neurológico e inmune (1).

El objetivo de la revisión es analizar las investigaciones recientes sobre el impacto de algunos disruptores endocrinos utilizados en procesos industriales y agroquímicos, que pueda afectar la salud reproductiva y el equilibrio hormonal.

Los DE son agentes que causan efectos adversos en órganos blanco, impidiendo la interacción de las hormonas endógenas con sus receptores.

La toxicidad reproductiva de estos es mediada principalmente por los receptores a estrógenos y andrógenos.

Estos tóxicos químicos se encuentran en el medio ambiente debido a una gran variedad de procesos manufactureros, y por su condición tóxica, son motivo de preocupación ya que los seres humanos están expuestos a ellos diariamente. Se sabe, por ensayos clínicos en animales, que algunos de DE tienen acción en las gónadas (ovarios/testículos) y a nivel cerebral, causando problemas en la salud reproductiva como infertilidad, insuficiencia ovárica prematura, niveles anormales de hormonas esteroideas sexuales, carcinomas, entre otros.

La esterilidad se define como la incapacidad para concebir tras un año de relaciones sexuales sin protección anticonceptiva. Por lo tanto, la esterilidad afecta alrededor del 10-15 % de las parejas. A lo largo de las últimas décadas, han aumentado las consultas médicas por infertilidad, y se desconoce la causa del problema en aproximadamente 5% de las pacientes (2). Por otro lado la insuficiencia ovárica prematura y los niveles anormales de hormonas esteroideas sexuales son de gran preocupación, ya que conducen a la infertilidad temprana y se asocian con un mayor riesgo de osteoporosis, depresión, enfermedad cardiovascular y muerte prematura (3).

Las investigaciones recientes muestran una gama de evidencias que apuntan a que la presencia permanente de los DE

en el ambiente, a dosis variables y en contacto con el organismo, descompone el desarrollo y la fisiología normal en una gran variedad de especies. Además, existe una correspondencia importante entre las sustancias sintéticas que mimetizan los efectos de hormonas endógenas y el peligro a la salud reproductiva humana (4).

Con lo expuesto anteriormente se abarcará un tema de suma importancia en la salud reproductiva de la mujer y así mismo una manera de prevenir la infertilidad y las consecuencias relacionadas a la exposición constante de tóxicos ambientales.

MECANISMOS DE ACCIÓN

Una de las prioridades de la investigación científica sobre los DE es analizar los diferentes mecanismos de acción de estas sustancias y explicar cómo, sustancias con diferentes formas y estructuras, pueden producir efectos fisiológicos similares.

Se mencionarán los cuatro mecanismos de acción estudiados hasta la fecha para lograr entender cómo influyen sobre los órganos endocrinos y por ende la fertilidad.

1. Mimetizar la acción de las hormonas, por ejemplo, los que actúan como estrógenos se denominan estrógenos ambientales, entre estos los fitoestrógenos.
2. Antagonizar la acción de las hormonas, por ejemplo, los antiestrógenos o antiandrógenos.
3. Alterar su patrón de síntesis y metabolismo.
4. Modular los niveles de los receptores correspondientes.

• DIETILETILBESTROL

El dietiletilbestrol (DES) se utilizó para el tratamiento del embarazo de alto riesgo desde 1940 hasta 1971, año en el que fue prohibido. Durante esos años, millones de mujeres embarazadas fueron tratadas. Treinta años más tarde se probó que este esteroide sintético no proporciona beneficios sino que, por el contrario, las hijas de madres tratadas con DES, jóvenes entre 7 a 24 años, presentaron adenocarcinoma de células claras de vagina y cérvix (5). En estas jóvenes se han encontrado una gran cantidad de anomalías del tracto reproductivo, incluyendo una rara forma de cáncer vaginal, adenocarcinoma vaginal, y malformaciones uterinas. Entre las lesiones benignas figuran alteraciones histológicas en el epitelio vaginal (adenosis), anatómicas en útero y trompas uterinas, además de alteraciones de la función menstrual y reproductiva (6,5).

La exposición en el útero a los DE puede conllevar a una alteración en el desarrollo del tejido adiposo en cuanto a número, tamaño y distribución de los adipocitos formados, y puede afectar a los sistemas reguladores de la homeostasis del peso corporal. Las recientes revisiones han resumido una serie de hipótesis sobre los mecanismos (6,4).

Se ha demostrado que la exposición al estrógeno durante el desarrollo aumenta el número de adipocitos y altera el funcionamiento posterior de estas células, a diferencia de su efecto antiadipogénico con la exposición en la edad adulta (7). La exposición a sustancias químicas estrogénicas como el bisfenol-A (BPA) y el DES puede

afectar la obesidad a través de esta vía (8). Las investigaciones científicas sobre la exposición al DES en el desarrollo en ratones encontraron cambios en la expresión de genes implicados en la distribución de grasa a los 19 días de edad (9).

- **BISFENOL A**

El bisfenol-A (BPA) es un compuesto químico que fue sintetizado inicialmente como un estrógeno y ahora es empleado en la elaboración de productos plásticos. Este difenilo es un compuesto que actúa químicamente como un radical libre porque inhibe la polimerización del metacrilato (10).

EL BPA es considerado un estrógeno menos potente que el DES, por esta razón, nunca fue utilizado clínicamente a pesar de ser formulado casi al mismo tiempo. Diariamente todos estamos expuestos al BPA, debido a que se trata de un compuesto que se polimeriza para obtener policarbonato, resinas epóxicas y otros plásticos (polisulfonas, alquifénólicas, y poliestireno). Las resinas de policarbonato son empleadas en contenedores de alimentos, botellas de agua, biberones, forros interiores de cajas y latas, adhesivos, discos compactos, partes de automóviles, filtros de agua, sellantes dentales e instrumentos médicos, quirúrgicos y de oficina.

Es así como recientemente se ha prestado gran atención al BPA, debido a su amplia distribución en el ambiente y su elevado potencial para la exposición humana. Lo anterior sugiere que los humanos ingerimos rutinariamente el BPA.

La exposición al BPA se ha asociado con problemas de fertilidad femenina,

síndrome de ovario poliquístico y endometriosis; además en mujeres sometidas a tratamientos de fertilidad, los niveles urinarios de BPA se han asociado con una disminución del recuento de folículos antrales y una reducción en el número de oocitos recuperados. También se ha demostrado que reduce la fertilidad y la acumulación de folículos primordiales, además conduce a la falla ovárica prematura, altera el ciclo estrogénico e interrumpe la esteroidogénesis (11).

Es factible que la inhibición inducida por BPA del crecimiento del folículo esté mediada por:

1. La disrupción inducida por el BPA en la esteroidogénesis.
2. La interferencia con la vía del receptor arílico de hidrocarburo.
3. La desregulación de los reguladores del ciclo celular.

La atresia folicular también puede ser inducida por la exposición al BPA.

Los niveles de hormonas esteroideas sexuales son afectados de forma negativa al interferir con la esteroidogénesis en varios modelos de animales ante la exposición prolongada de BPA, sin embargo, los efectos específicos del BPA en la esteroidogénesis difieren según la especie y la dosis.

Llama la atención que algunos de los efectos del BPA en la esteroidogénesis en ratones son reversibles con la eliminación de BPA o la suplementación con pregnenolona; siendo ésta última una hormona precursora en la vía de la esteroidogénesis ovárica.

En conjunto las investigaciones plantean que la exposición al BPA obstaculiza la normalidad de la esteroidogénesis en el ovario al afectar varias enzimas esteroidogénicas y los niveles

hormonales tanto en entornos in vitro como en vivo. Es necesario realizar investigaciones adicionales utilizando una amplia gama de dosis de BPA; estas serán útiles para comprender cómo el BPA altera la reproducción femenina.

- **FTALATOS**

Son sustancias químicas sintéticas que se encuentran en el medio ambiente y tienen distintas características que podrían alterar la función endocrina. Tienen diversos usos comerciales, incluyendo productos de cuidado personal (perfumes, lociones y cosméticos), pinturas y, más comúnmente, como plastificante en empaques de alimentos, en construcción industrial y en algunos dispositivos médicos y farmacéuticos.

Los humanos están expuestos a estos compuestos a través de varias vías: ingestión, inhalación y dérmica desde su vida intrauterina. Los ftalatos se han determinado para la población general en fluidos biológicos incluyendo cordón umbilical y líquido amniótico (12).

Cada año se usan más de 18,000 millones de libras de ftalatos, predominantemente como plastificantes en productos de cloruro de polivinilo (PVC) como tapicería, manteles, cortinas de baño, pesticidas, solventes y juguetes para bebés. Pueden encontrarse, también, en el aire, los sedimentos, el suelo agrícola y urbano y las aguas residuales. Los estudios en ratones han demostrado que la exposición a los ftalatos puede conducir a la aceleración del reclutamiento del folículo primordial y a la inhibición del crecimiento de folículos antrales al interrumpir el ciclo celular.

Las investigaciones ponen en evidencia que la exposición a ciertos ftalatos afecta la foliculogénesis ovárica, pero se requieren estudios adicionales para determinar las características dosis - efecto de estas sustancias.

Varios ftalatos son sospechosos de ser antiandrogénicos en humanos; además de disminuir las hormonas tiroideas produciendo alteraciones metabólicas importantes (13).

- **GENISTENÍA**

La genisteína es un fitoestrógeno de isoflavonas que se encuentra de forma natural en las estructuras de las plantas como la soya, garbanzos, semillas de girasol y lentejas (14). Los seres humanos están expuestos a la genisteína principalmente a través del consumo de productos dietéticos a base de soya, como la leche de soya, el tofu y la harina de soya, por lo que se considera un estrógeno ambiental importante en la dieta humana.

Se ha comprobado que la genisteína, como otros fitoestrógenos, se une a través de los receptores de estrógeno con una mayor afinidad por ERS2 que por ERS1, lo que provoca que el ovario sano, y rico en receptores de estrógenos, sea un tejido propicio para la genisteína.

La exposición a la genisteína (50mg/kg) disminuye los folículos primordiales primarios y secundarios sanos, pero aumenta la cantidad de folículos antrales en estudios en ratas Wistar de 18 días; esto apunta a que la exposición a genisteína acelera el reclutamiento de folículos. Por lo tanto, podría estar relacionado con infertilidad de causa ovárica (15).

CONCLUSIÓN

Es necesario que la comunidad médica, científica y relacionadas con la salud realicen más estudios para analizar los efectos de los DE a dosis bajas por largos periodos de tiempo. Estas investigaciones podrían proporcionar evidencias de los efectos de DE no sólo a nivel ovárico, sino también cerebral, reproductivo y de comportamiento. Así mismo podríamos conocer los periodos críticos de exposición y la necesidad de retirarlos o no del mercado o bien del uso diario de los mismos.

Al comprender mejor el impacto de los DE sobre la salud reproductiva se podrán desarrollar mejores políticas para prevenir la toxicidad ovárica, cerebral y esquelética, así como programas de prevención y tratamiento para la falla ovárica inducida.

Se puede pensar que los DE ambientales son menos potentes que naturales (hormonas endógenas) y que, por lo tanto, no tienen la capacidad de causar efectos adversos a la salud. Sin embargo, se ha demostrado que los DE

ambientales son capaces de producir múltiples efectos, que varían dependiendo de la dosis y del tiempo de exposición.

A pesar de los desafíos, la hipótesis de los obesógenos parece ser una línea de investigación importante.

Se requiere un mayor compromiso por parte de la comunidad médica y científica para desarrollar estrategias que disminuyan la utilización y liberación de estos compuestos al ambiente y por consiguiente evitar la exposición de los seres vivos a estos tóxicos. Se debería desarrollar una campaña masiva de comunicación que prevenga, no solo los problemas de salud, sino también que logre disminuir el riesgo de toxicidad reproductiva y por ende la infertilidad.

AGRADECIMIENTO

Al Dr. Andrés Zamora Leiva, Ginecólogo Obstetra del Hospital San Juan de Dios, por su apoyo brindándome la información adecuada y ayuda con la elaboración de esta revisión bibliográfica.

REFERENCIAS

1. Sociedad y MAmbiente [Internet]. España: Fundación Vida Sostenible; 2014 [citado 5 abril 2017]. Disponible en: <http://www.vidasostenible.org/informes/disruptores-endocrinos/>
2. Fritz MA, Speroff L. Endocrinología Ginecológica Clínica y Esterilidad. 8va ed. Filadelfia, Pensilvania: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
3. DeCherney A, Nathan L, Laufer N, Roman A. Diagnóstico y Tratamiento Ginecoobstétrico. 11va ed. Mexico: McGRAW-HILL; 2014. Sección VII. Endocrinología reproductiva e infertilidad, p. 879.
4. Arakawa C, Fujimaki K, Yoshinaga J, Imai H, Serizawa S, Shiraishi H. Daily urinary excretion of bisphenol A. Environmental Health and Preventive Medicine. 2004 01; 9(1): 22-26. <https://doi.org/10.1265/ehpm.9.22>
5. Usandizaga P, De la Fuente J. Obstetricia y Ginecología. 4ta Edición. España: Marbán; 2011. p. 731-745.
6. Brunel S. Disruptores hormonales: un nuevo reto ambiental [Internet]. Madrid: Instituto Sindical de Trabajo, Ambiente y Salud; 2001 [citado 5 abril 2017]. Disponible en: <http://istas.net/descargas/informe1.pdf>



7. Heindel JJ, vom Saal FS. Role of nutrition and environmental endocrine disrupting chemicals during the perinatal period on the aetiology of obesity. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2009 05 25; 304(1-2): 90-96. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2009.02.025>
8. Rubin MM. Antenatal Exposure to DES: Lessons Learned ??? Future Concerns. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 2007 08; 62(8): 548-555. <https://doi.org/10.1097/01.ogx.0000271138.31234.d7>
9. Hatch EE, Nelson JW, Stahlhut RW, Webster TF. Association of endocrine disruptors and obesity: perspectives from epidemiological studies. *International Journal of Andrology*. 2010 04; 33(2): 324-332. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2009.01035.x>
10. Kadoma Y, Fujisawa S. Kinetic evaluation of reactivity of bisphenol A derivatives as radical scavengers for methacrylate polymerization. *Biomaterials*. 2000 Nov; 21(21): 2125-2130. [https://doi.org/10.1016/s0142-9612\(00\)00088-0](https://doi.org/10.1016/s0142-9612(00)00088-0)
11. Patel S, Zhou C, Rattan S, Flaws JA. Effects of Endocrine-Disrupting Chemicals on the Ovary1. *Biology of Reproduction*. 2015 07 01; 93(1):1-9. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.115.130336>
12. Main KM, Mortensen GK, Kaleva MM, Boisen KA, Damgaard IN, et al. Human Breast Milk Contamination with Phthalates and Alterations of Endogenous Reproductive Hormones in Infants Three Months of Age. *Environmental Health Perspectives*. 2006 02; 114(2): 270-276. <https://doi.org/10.1289/ehp.8075>
13. Usandizaga P, De la Fuente J. *Obstetricia y Ginecología*. 4ta Edición. España: Marbán; 2011. p. 929.
14. Bustamante P, Lizama B, Olaíz G, Vázquez F. Ftalatos y efectos en la salud. *Revista Internacional de Contaminación Ambiental*. 2001; 17(4): 205-215. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=37017405>
15. Olea N, Zuluaga A. Exposición infantil a disruptores endocrinos. *Anales de pediatría*. 2001; 54(S1): 58-62. Disponible en: www.analesdepediatría.org/es-exposicion-infantil-disruptores-endocrinos-articulo-12004307

Teratoma: masa anexial en mujeres jóvenes

Teratoma: adnexial mass in young women



¹**Dra. Catalina Coto Chaves**

Instituto de psicopedagogía integral colegio Issac Martin (IPICIM), San José, Costa Rica
<https://orcid.org/0000-0001-6152-0235>

²**Dr. Mauricio Jiménez Víquez**

Solumed - Hospital La California, San José, Costa Rica
<https://orcid.org/0000-0003-4392-5591>

³**Dra. Stephanie Naranjo Alfaro**

Investigadora independiente, San José, Costa Rica
<https://orcid.org/0000-0001-9293-0616>

RECIBIDO

CORREGIDO

ACEPTADO

05/04/2019

20/04/2019

01/05/2019

RESUMEN

Las masas ováricas, de trompas uterinas y de tejidos conectivos adyacentes, se conocen como masas anexiales y son un problema ginecológico común. Pueden encontrarse en todas las edades y existen diferentes subtipos. Los más comunes en mujeres premenopáusicas son los tumores de células germinales, de los cuales el teratoma maduro es el más frecuente. Al evaluarlas, siempre deben descartarse emergencias quirúrgicas y signos de malignidad. El ultrasonido es el método radiológico de elección para estudiar una masa anexial. Esta revisión bibliográfica se enfoca en el abordaje inicial de una masa anexial y la diferenciación por ultrasonido de lesiones benignas y malignas. Cuando se sospechan lesiones malignas o en pacientes muy sintomáticas, el abordaje es quirúrgico y con el objetivo de preservar la fertilidad.

PALABRAS CLAVE: teratoma; ovario; anexos uterinos; quiste dermoide; neoplasias ováricas.

ABSTRACT

Ovarian, uterine tube masses, and adjacent connective tissue tumors, are known as adnexal masses and are a common gynecologic problem. They can be found at any age and there is a wide variety of subtypes. Germ cell tumors are the most common among premenopausal women, specially the mature teratoma. The evaluation goal is to discard surgical emergencies and malignancy. Ultrasound is the radiologic gold standard method to study an adnexal mass. This article is focused on

¹Médico general, graduada de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED) Código médico: 15306. catacoto1493@hotmail.com

²Médico general, graduado de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED) Código médico: 15663. mjimenezvi18@gmail.com

³Médico general, graduada de la Universidad Latina de Costa Rica (U.Latina) Código médico: 15569. dra.snanarjo@gmail.com



the initial approach to the patient with an adnexal mass and the differentiation between benign and malignant lesions based on the ultrasound findings. If a malignant tumor is suspected or the patient is symptomatic, fertility preserving surgery is recommended.

KEYWORDS: teratoma; ovary; adnexa uteri; dermoid cyst; ovarian neoplasms.

INTRODUCCIÓN

Las masas ováricas, de tubas uterinas, mesovarium, mesosalpinx, de estructuras proximales del tracto urinario, intestino y tejido conectivo adyacente, son conocidas como masas anexiales (1). Esta revisión bibliográfica se enfoca en el abordaje inicial de masas anexiales en mujeres premenopáusicas jóvenes, principalmente en los teratomas, que son el tumor más frecuente entre los 10 y 30 años de edad y pueden ser encontrados frecuentemente de manera incidental. Pese a que en esta población la mayoría son benignas, existen también lesiones malignas y lesiones que pasan desapercibidas y crecen durante algunos años hasta que provocan los primeros síntomas. Esto aumenta el riesgo de torsión, ruptura y diseminación. La importancia de la sospecha de estas lesiones radica en su diagnóstico temprano, en la caracterización a través del ultrasonido y en caso de malignidad en estadios tempranos, que la paciente pueda beneficiarse de la cirugía y quimioterapia.

Es de vital importancia conocer las diferencias ultrasonográficas entre masas benignas y malignas para orientar el diagnóstico y poder referir adecuadamente al paciente a ginecología para un seguimiento más adecuado.

EPIDEMIOLOGÍA

La mayoría de masas anexiales tienen su origen en los ovarios. Se estima que las mujeres tienen un 5-10% de riesgo de ser sometidas a un procedimiento quirúrgico en su vida por sospecha de una neoplasia ovárica (1). La posibilidad de presentar un cáncer de ovario en la vida es de 1.8% y de este porcentaje, 70% tiene enfermedad avanzada al diagnóstico debido a la escasa sintomatología que se presenta en estadios tempranos (2). El cáncer de ovario es la neoplasia ginecológica maligna más frecuente en menores de 25 años. El ovario incluye diversos tipos de tejido. Las neoplasias más comunes son las epiteliales, pero también existen tumores de células germinales y del estroma de los cordones sexuales. Los tumores de células germinales son el tipo más frecuente en mujeres entre los 10 y los 30 años (3). Algunos factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de ovario son la edad, raza blanca, infertilidad, uso de estimulantes de la fertilidad, antecedente de cáncer de mama, colon o endometrio y la exposición a radiación (4).

PRESENTACIÓN

- **Premenopausia:** la mayoría de masas anexiales ocurre en mujeres

en edad reproductiva, incluyendo a adolescentes postmenárgicas, y tienden a ser benignas (1). El riesgo de desarrollar una neoplasia ovárica maligna en esta edad es del 6-11%. Los tumores de células germinales, son los más frecuentes y constituyen el 70% de las neoplasias en este grupo (3). Los tipos más comunes de neoplasias en edad reproductiva, son cistadenoma, tumor de Brenner y teratoma quístico maduro (3).

- **Postmenopausia:** la malignidad, es más frecuente en la postmenopausia. De las mujeres postmenopáusicas mayores a 50 años, al menos 30% de las masas ováricas son malignas y la mayoría son carcinomas de tipo epitelial (3).

EVALUACIÓN INICIAL

Durante el abordaje inicial, se deben realizar una adecuada historia clínica y examen físico. Las pacientes típicamente se presentan con síntomas ginecológicos, o bien, asintomáticas con una masa observada de manera incidental en un ultrasonido de rutina. El síntoma más común es el dolor o sensación de presión pélvica o abdominal.

Otras se presentan también con distensión abdominal, síntomas gastrointestinales, urinarios o sangrado uterino anormal (1).

Al realizar la historia clínica es importante preguntar por las características del dolor, si éste comenzó súbitamente, su duración, si es constante o intermitente, si está o no relacionado con el ciclo menstrual, si es posible que esté embarazada, si hay presencia de fiebre o descarga vaginal, si existen

antecedentes heredofamiliares de enfermedad pélvica y cáncer de ovario, mama, útero y colon debido al riesgo aumentado de desarrollar cáncer de ovario en caso de mutaciones en los genes BRCA ó Síndrome de Lynch (1).

En casos de masa anexial asociada a dolor severo y de inicio súbito, fiebre y descargas vaginales, sangrado uterino en primer trimestre e inestabilidad hemodinámica, es primordial descartar condiciones como embarazo ectópico, absceso tubo-ovárico, torsión anexial, quiste ovárico roto y otras condiciones consideradas emergencias médicas ó quirúrgicas (1).

Si durante el examen físico no se palpan masas, esto no descarta su existencia, pero si se percibe, deben notarse su tamaño, consistencia, movilidad, si hay ascitis o distensión abdominal. Algunos datos sugestivos de malignidad son la presencia de una masa sólida, fija, irregular y nodular. También se debe observar si hay signos de virilización o hirsutismo, ya que algunas masas anexiales son estimuladas por hormonas reproductivas (1). En casos de sospecha de malignidad, es fundamental explorar sitios de posibles focos primarios que podrían hacer metástasis a ovario. Algunos de estos órganos son el estómago, colon, recto, mama y endometrio que al diseminarse a ovario producen el conocido tumor de Kruckenberg. El estómago y las mamas son los órganos que más frecuentemente hacen metástasis a ovario.

Asimismo, se exploran también potenciales sitios de metástasis de cáncer de ovario, como lo son el recto, hígado, bazo, pulmón, nódulos inguinales o supraclaviculares (1).

DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES

La ecografía es un procedimiento no invasivo y de alta sensibilidad. Cabe recalcar su accesibilidad y bajo costo en comparación con la tomografía y la resonancia magnética, ya que en nuestro país, estos últimos poseen un costo elevado, su disponibilidad como estudios de rutina es limitado y son considerados de segunda línea en caso de no obtener resultados concluyentes con el ultrasonido (4).

El ultrasonido transvaginal es el estudio de imagen de elección para evaluar una masa anexial (1). En la mayoría de pacientes, se realiza uno transabdominal y uno transvaginal. El transabdominal es mejor tolerado y es más efectivo para valorar procesos abdominales. El transvaginal, brinda una mejor resolución de estructuras pélvicas y no requiere que la vejiga esté distendida. El principal objetivo del estudio por imágenes es caracterizar la masa para ver si es benigna o maligna. Sin embargo, el diagnóstico histológico definitivo se alcanza tras una exploración quirúrgica y toma de biopsia (1).

Pasos para la caracterización de una masa anexial por ultrasonido:

1. Determinar si es un quiste simple: Un quiste simple por lo general presenta fluido anecóico dentro de la cavidad, paredes delgadas y sombra acústica distal conservada, es decir, que la transmisión del sonido a través de la masa no se altera y no se pierde la señal de los tejidos detrás del quiste (2).

En mujeres premenopáusicas, quistes anexiales simples de 3-5cm de diámetro, generalmente son fisiológicos y la Sociedad de Radiólogos en Ultrasonido

no recomienda su seguimiento. Si están asintomáticas y presentan un quiste simple entre 5-7cm, se les realiza un ultrasonido control por año; pero si el tumor excede los 7cm, se sugiere realizar una resonancia magnética si no se logró detallar adecuadamente el aspecto del quiste (2).

Por otro lado, en mujeres postmenopáusicas, se usa un umbral de 3 cm para decidir dar seguimiento (2).

2. Si la masa no es un quiste simple, se deben descartar procesos como la involución del cuerpo lúteo, la presencia de 2 quistes simples unidos o un quiste hemorrágico que simulan tener septos o nódulos intramurales y buscar características de malignidad (2). La consistencia sólida de la masa es el dato de mayor peso pronóstico de malignidad (4). Ver **TABLA 1**.

3. El teratoma maduro, puede tener características de malignidad confundibles, como lo es la presencia de un nódulo hiperecóico dentro de la masa, este hallazgo, en especial si presenta sombra acústica, es un fuerte indicador de teratoma. También, los teratomas suelen ser uni-formemente hiperecóicos o tienen ecos lineales o punteados brillantes; ocasionalmente contienen nivel fluido-fluido, si el fluido ecogénico es no dependiente, es predictivo de teratoma (aun-que esto pasa en una minoría de casos). Además pueden presentar calcificaciones de diferentes tamaños, y aunque son poco comunes, la presencia de glóbulos flotantes son predictivos(5).

Cualquier masa con características de teratoma debe de ser evaluada con ultrasonido dippler a color, ya que la

TABLA 1. Características ultrasonográficas de masas anexiales

Benignas	Malignas
<ul style="list-style-type: none"> • Quiste unilocular de cualquier tamaño • No sólida ó sólida menor a 7mm • Lesión de bordes regulares ó irregulares delgados y menor a 10cm de diámetro • Sombra acústica conservada • Ausencia de flujo sanguíneo 	<ul style="list-style-type: none"> • Tumor sólido irregular mayor a 10cm • Ascitis • Tabiques, paredes gruesas, vegetaciones • Ausencia de transmisión de sonido • Flujo elevado al doppler a color

Fuente: Gómez M. Ultrasonografía en la identificación de masas anexiales. Revista médica de Costa Rica y Centroamérica LXXIII 2016 (619) 403 - 408

presencia de flujo en la masa hace que el diagnóstico de teratoma maduro sea poco probable, e incrementa la posibilidad de teratoma inmaduro (maligno), struma ovarii u otra causa. En casos de lesión indeterminada o inconclusa porque la masa presenta características tanto benignas como malignas, se decide dar seguimiento con ultrasonido, otras técnicas de imagen y marcadores tumorales (5).

Históricamente se ha considerado que masas de mayor tamaño, tienen mayor riesgo de malignidad, no obstante, esto no se ha confirmado, de manera que un quiste simple de 10 cm, por ejemplo, no es de mayor riesgo que un quiste de 2 cm con componente sólido y nodular (2).

neoplasias epiteliales y la mayoría se diagnostica en estadios tempranos limitados al ovario (IA). Usualmente producen hormonas, particularmente unidad sub-beta de la hormona gonadotropina coriónica humana (en el caso del coriocarcinoma y algunos disgerminomas) y alfa feto proteína en el caso de tumores del saco vitelino y teratomas inmaduros. Tienden a ser masas grandes con una media de 16cm, de manera que 85% de las afectadas presenta dolor abdominal y sensación de masa. También pueden causar distensión abdominal, 20% se acompaña de ascitis, 20% presenta ruptura al diagnóstico y 5% asocia riesgo de torsión (2).

CLASIFICACIÓN

TUMORES DE CÉLULAS GEMINALES

Representan el 20-25% de todas las neoplasias de ovario, pero son los tumores más comunes en mujeres entre los 10 y los 30 años de edad, constituyendo el 70% de todos las neoplasias en esta edad y solamente 5% son malignos. Se clasifican en teratomas, disgerminomas, tumores del saco vitelino, y coriocarcinomas no gestacionales (2). Estos tumores, crecen rápidamente en comparación con las

TERATOMAS

Teratoma deriva de la palabra griega "Teraton", que significa monstruo. Este término fue acuñado y usado por primera vez por Rudolph Virchow, padre de la patología moderna en 1863 en su libro sobre tumores (6).

Los teratomas comprenden el 95% de los tumores de células germinales y son los tumores no epiteliales benignos más frecuentes (7,8).

Se dividen en 4 categorías: teratomas maduros, teratoma inmaduro, teratoma de transformación maligna y teratoma monodérmico altamente especializado



(2). Dentro de las complicaciones, las más comunes son la infección y torsión. La ruptura y la transformación maligna son más infrecuentes (9). De igual manera, pueden asociarse a manifestaciones sistémicas o síndromes paraneoplásicos como anemia hemolítica autoinmune y encefalitis por anticuerpos contra los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDAR) (10).

- **Teratoma maduro:** se conoce también como quiste dermoide. Es quístico y está compuesto por tejidos maduros diferenciados.

Constituye más del 95% de todos los teratomas y tiende a ser benigno y unilateral, sin embargo 10-15% pueden ser bilaterales. Es la neoplasia ovárica más frecuente en mujeres entre 20 y 30 años (2).

Poseen elementos de las 3 capas germinales: ectodermo, mesodermo y endodermo. De esta manera, pueden presentar tejidos diferenciados como piel, cabello, glándulas sebáceas, músculo, pulmón y de los sistemas urinario y gastrointestinal (3). A nivel macroscópico, se ve como una masa multiquística con pelo, dientes y piel, mezclados con material sebáceo grueso, pegajoso y mal oliente.

En cuanto a la clínica, la mayoría de mujeres, se muestra asintomática y si presenta síntomas, están más relacionados al tamaño alcanzado por la masa (2).

El teratoma maduro, es a su vez, la masa anexial más frecuente en el embarazo, generalmente durante la gestación son asintomáticas y son diagnosticadas de manera incidental tras un ultrasonido obstétrico de rutina (11).

- **Teratoma inmaduro:** es conocido como teratoma maligno, teratoblastoma ó teratoma embrionario. Constituye apenas un 1% de todos los tumores de células germinales. Tiene diferentes grados de tejidos inmaduros y su clasificación histológica se basa en el grado de tejido neural inmaduro. Son los únicos tumores de células germinales que son histológicamente estadiados, desde grado I (bien diferenciado) hasta grado III (pobrementemente diferenciado). El grado histológico es un importante indicador de riesgo de diseminación extraovárica y de recurrencia. Pueden secretar alfa fetoproteína o lactato deshidrogenasa (2). La afectación del ovario contralateral es rara y por lo tanto no es necesaria una biopsia de rutina del ovario no involucrado, aunque en 10% de los casos, puede haber un teratoma benigno en el ovario contralateral. La metástasis a distancia de un teratoma inmaduro de ovario es poco frecuente (11).

- **Teratomas con transformación maligna:** la transformación maligna ocurre en 0.2-2% de los teratomas maduros. Aunque cualquiera de sus componentes puede malignizar, lo más común es que se desarrolle un carcinoma epidermoide o de células escamosas.

También pueden formarse carcinomas de células basales, melanomas, adenocarcinomas, sarcomas y carcinoma de tiroides. Los factores de riesgo para esta transformación son la edad mayor a 45 años, diámetro del tumor mayor a 10cm, que presente un rápido crecimiento y un ultrasonido sospechoso de malignidad y en caso de demostrarse la transformación, el tratamiento debe

dirigirse hacia la histología transformada (2).

• **Teratomas monodérmicos altamente especializados:** los más comunes son el struma-ovarii y el carcinoide, que es una neoplasia neuroendocrina. Generalmente son unilaterales. El struma-ovarii está compuesto por tejido tiroideo maduro, y la secreción de hormona tiroidea provoca hipertiroidismo clínico en 25-35% de los casos.

La mayoría son benignos (2). Los tumores carcinoides son raros, se asemejan a otros tipos gastrointestinales o respiratorios y secretan polipéptidos y aminas (entre ellos la serotonina), que producen principalmente flushing y diarrea, aunque se han descrito casos de hipoglicemia hiperinsulinémica (2,10).

ESTADIAJE

Los tumores malignos de células germinales son estadiados por la International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO).

En general, estadio I involucra únicamente ovarios, estadio II se extiende a otros tejidos pélvicos, estadio III se extiende más allá de la pelvis o a nódulos linfáticos retroperitoneales pero sigue confinado a abdomen, y ya estadio IV, presenta metástasis distales o afectación hepática (2).

Tumores de alto grado y estadio tienden a ser más recurrentes, usualmente en forma de teratoma maduro (18).

TRATAMIENTO Y MARCADORES TUMORALES

Tradicionalmente, el manejo ha sido quirúrgico. La cirugía está indicada

cuando la masa es sintomática, si hay sospecha de malignidad, si hay riesgo asociado de torsión o infección, si hay hallazgos sugestivos de metástasis en estudios radiológicos y cuando el tumor ha crecido más de 10mm durante los primeros dos ultrasonidos de seguimiento a los 3 y 6 meses (12,13).

La cirugía es generalmente una salpingo-ooforectomía unilateral. Si el tumor es grado I y limitado al ovario, no requiere más tratamiento, pero para estadios más avanzados, se recomienda también quimioterapia coadyuvante con un protocolo de bleomicina, etopósido y cisplatino. La quimioterapia mejoró drásticamente el pronóstico. Así, la sobrevivida a 5 años puede variar de 91% para estadios I y II a 56% para estadios avanzados y recurrentes (9,7).

En mujeres gestantes y no gestantes, el tratamiento es el mismo, siempre teniendo en consideración que al ser mujeres jóvenes, se debe tratar de preservar la fertilidad y que el riesgo de malformaciones asociadas a la quimioterapia en el primer trimestre es mayor (14).

El abordaje laparoscópico se considera el "gold standard" y la pieza debe ser extraída preferiblemente a través de la cicatriz umbilical a menos que la masa sea muy grande (15).

Cuando la sospecha de malignidad es baja pero no ha sido completamente excluida, se pueda acudir a una vigilancia con ultrasonido y marcadores tumorales (12). El uso de marcadores tumorales es de mayor provecho en la postmenopausia. El Ca-125 es el marcador tumoral más usado para la detección de cáncer epitelial de ovario. Valores de Ca-125 por encima de 35U/ml tienen una sensibilidad de 69-97% y una

especificidad de 81-93%. En premenopausia, se mide Ca-125 únicamente si hay hallazgos sospechosos de malignidad, porque en estas mujeres la sensibilidad y especificidad es más baja, incluso de 50-60% ya que existen otras condiciones ginecológicas, pulmonares, urinarias, otras malignidades y alteraciones del tracto gastrointestinal, que pueden elevarlo. Por esta razón se ha propuesto usar valores mayores a 200U/ml en premenopáusicas, pero aún hay pocos estudios al respecto (12). El teratoma inmaduro puede secretar alfa feto proteína y lactado deshidrogenasa (11). El antígeno de carcinoma de células escamosas (SCC) es el marcador tumoral más útil para predecir la transformación maligna, sin embargo es positivo solamente en 30-67% de los casos, y su utilidad se sigue discutiendo (18).

CONCLUSIÓN

El cáncer de ovario es la malignidad ginecológica más frecuente en menores de 25 años. En mujeres jóvenes premenopáusicas, los tumores de células germinales, principalmente los teratomas maduros, son los más comunes. Aunque es cierto que el riesgo de malignidad es

mayor en la postmenopausia, no puede descartarse que se presente en mujeres jóvenes y es de vital importancia detectar las masas anexiales de manera temprana y descartar su malignidad, ya que en muchos casos, no provocan síntomas y pasan desapercibidos mucho tiempo antes de ser diagnosticados en etapas tardías. La meta de la sospecha temprana, es valorar las características de la masa a través de un ultrasonido y distinguir entre características benignas y malignas para decidir si se le da seguimiento o si se debe tomar una biopsia para obtener el diagnóstico definitivo. Lastimosamente no existe un método poco invasivo para la toma de biopsias ováricas, de manera que en caso de sospecha de carcinoma, la paciente debe someterse a una intervención quirúrgica y si el tumor se encuentra en estadios tempranos, puede responder adecuadamente a la cirugía y quimioterapia. Aunque la mayoría de teratomas son benignos, pueden crecer, provocar síntomas molestos y una minoría maligniza. El uso de marcadores tumorales muestra mayor beneficio en mujeres postmenopáusicas en las que los carcinomas epiteliales son más comunes. Su uso en la premenopausia aún se discute.

REFERENCIAS

1. Muto M. Approach to the patient with an adnexal mass [Internet]. Waltham (MA): UpToDate Inc; 2019 [Updated 2018 Feb 23, cited 2019 March 29]. Available from:<https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-patient-with-an-adnexal-mass>
2. Gershenson D. Ovarian germ cell tumors: Pathology, clinical manifestations and diagnosis [Internet]. Waltham (MA): UpToDate Inc; 2019 [Updated 2017 Nov 30, cited 2019 March 29]. Available from:<https://www.uptodate.com/contents/ovarian-germ-cell-tumors-pathology-clinical-manifestations-and-diagnosis>

3. Hoffman M, Hochberg L. Differential diagnosis of the adnexal mass [Internet]. Waltham (MA): UpToDate Inc; 2019 [Updated 2019 March 20, cited 2019 March 29]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/differential-diagnosis-of-the-adnexal-mass>
4. Gomez M. Ultrasonografía en la identificación de masas anexiales. Revista médica de Costa Rica y Centroamérica. 2016; 73(619): 403-408. Disponible en: <http://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/619/art36.pdf>
5. Patel M. Ultrasound Differentiation of benign versus malignant adnexal masses [Internet]. Waltham (MA): UpToDate Inc; 2019 [Updated 2018 Nov 08, cited 2019 March 29]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/ultrasound-differentiation-of-benign-versus-malignant-adnexal-masses>
6. Gregory K, Gatie M. Mechanisms Regulating Stemness and Differentiation in Embryonal Carcinoma Cells. Stem Cells International. 2017; ID 3684178. <https://doi.org/10.1155/2017/3684178>
7. Dan V, Zacharias R, Martins V, Genaro A, et al. Teratoma ovariano imaturo gigante com teratoma maduro bilateral: relato do caso. Medicina (Ribeirão Preto). 2016; 49(5): 483-489. <https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v49i5p483-489>
8. Cabezas M, Rodríguez E, Rodríguez I, Márquez F, et al. Teratoma ovárico maduro e inmaduro a propósito de un caso. Ginecología y Obstetricia de México. 2017; 85(5), 331-337. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0300-90412017000500331&lng=es&nrm=iso
9. Jorge S, Jones N, Chen L, Hou J, Tergas A, Burke W et al. Characteristics, treatment and out-comes of women with immature ovarian teratoma. Gynecologyc Oncology. 2016; 142(2): 261-266. <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.ygyno.2016.05.024>
10. Hamada A, Yamaka T, Tokunaga K, Moribata Y, Himoto Y, Kido A, et al. A comprehensive review of ovarian teratomas. Electronic Presentation Online System. 2016; C-122.1. <http://dx.doi.org/10.1594/ecr2016/C-1221>
11. Madrigal A, Rosenkraz B. Teratoma inmaduro(maligno) de ovario. Medicina legal de Costa Rica. 2018; 35(1): 1409-1415. Disponible en: <http://www.scielo.sa.cr/pdf/mlcr/v35n1/1409-0015-mlcr-35-01-146.pdf>
12. Muto M. Management of an adnexal mass [Internet]. Waltham (MA): UpToDate Inc; 2019 [Updated 2018 Sep 24, cited 2019 March 29]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/management-of-an-adnexal-mass>
13. Pascual A, Graupera B, Pedrero C, Rodríguez I, Ajossa S, guerrero S, et al. Long term results for expectant management of ultrasonographically diagnosed benign ovarian teratomas. Obstetrics and gynecology. 2017; 130(6): p.1244-1250. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002327>
14. Hasdemir P, Guvenal T, Mnekse S, Solmaz U, Kandiloglu A, Koyuncu F, et al. Ovarian Immature teratoma detected during pregnancy. Medical Science and discovery. 2016; 3(1): 1-6. <http://dx.doi.org/10.17546/msd.39076>
15. Sinha A, Ewies A. Ovarian mature cystic teratoma: Challenges of surgical management. In: Coleman R, editor. Obstetrics and Gynecology International. 2016; ID 2390178. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/2390178>

Síndrome de hiperestimulación ovárica: complicación iatrogénica asociada a técnicas de reproducción asistida

Ovarian hyperstimulation syndrome: iatrogenic complication associated with
assisted reproductive techniques



¹Dra. Natalia Pérez Céspedes

Investigadora Independiente, Alajuela, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0003-0132-9441>

²Dra. Amaya Sainz Mejías

Investigadora Independiente, Alajuela, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0003-0132-9441>

³Dra. Ana Elena Camacho Solís

Investigadora independiente, San José, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0001-5276-1432>

RECIBIDO

CORREGIDO

ACEPTADO

09/04/2019

23/04/2019

30/04/2019

RESUMEN

El síndrome de hiperestimulación ovárica es una de las complicaciones iatrogénicas más serias de las técnicas de reproducción asistida. Dicho síndrome está mediado por la liberación exagerada de factores vasoactivos por parte de las células de los folículos ováricos desarrollados mediante la estimulación ovárica controlada, y se caracteriza principalmente por aumento del tamaño ovárico junto con el desplazamiento de líquido y proteínas del espacio intravascular hacia un tercer espacio. Su diagnóstico es principalmente clínico apoyado en la ecografía pélvica y su manejo depende de la clasificación según su severidad. Es posible identificar a las pacientes en riesgo de presentarlo y se deben aplicar estrategias preventivas previo, durante y posterior a la implementación de técnicas reproductivas asistidas para disminuir el riesgo de presentar esta complicación.

PALABRAS CLAVE: síndrome de hiperestimulación ovárica; técnicas reproductivas asistidas; medicina reproductiva; inducción de la ovulación; fertilización in vitro.

ABSTRACT

Ovarian hyperstimulation syndrome is one of the most serious iatrogenic complications of assisted reproductive techniques. This

¹Médico general, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR)
Código médico: 15162.
nataliaperezcespedes@gmail.com

²Médico general, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR)
Código médico: 15168.
sainzamaya@gmail.com

³Médico general, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR)
Código médico: 15816.
anaelena.cs25@gmail.com

syndrome is mediated by the release of vasoactive factors from the cells of ovarian follicles developed through controlled ovarian stimulation, and it is mainly characterized by the increase in ovarian size along with a shift of fluid and proteins from the intravascular space into a third space. The diagnosis is mainly clinical, supported by pelvic ultrasound, and the management depends on its severity. It is possible to identify patients at risk, and preventive strategies should be applied prior, during and after the implementation of assisted reproductive techniques to lower the risk of developing this complication.

KEYWORDS: ovarian hyperstimulation syndrome; assisted reproductive techniques; reproductive medicine; ovulation induction; fertilization in vitro.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) es una complicación iatrogénica potencialmente letal asociada a la estimulación ovárica realizada durante algunas técnicas de reproducción asistida (TRA) (1). Este síndrome tradicionalmente se caracteriza por la presencia de aumento en el volumen ovárico, ascitis, hemoconcentración, hipercoagulabilidad y trastornos hidroelectrolíticos que ocurren como consecuencia de una estimulación ovárica farmacológica (2). Sin embargo, aunque clásicamente se considera como una entidad de origen iatrogénico, también puede ocurrir de forma espontánea o asociado a condiciones no relacionadas con tratamientos de fertilidad; al respecto se describe en la literatura casos producidos por adenomas pituitarios, hipotiroidismo, neoplasias trofoblásticas secretoras de gonadotropina coriónica humana (hCG), tumores neuroendocrinos secretores de hormona folículo estimulante (FSH) o asociados al embarazo (3).

La incidencia de este cuadro varía según el contexto clínico, ya que el SHO clínicamente significativo afecta a un 2-3% de las pacientes que se someten a estos tratamientos, mientras que las formas leves ocurren en hasta un 20-30% de los ciclos de fertilización in vitro (FIV) (4). A pesar de ser una complicación poco común, cuando se presenta como SHO severo asocia alta morbilidad y mortalidad si no es manejado adecuadamente (5). Adicionalmente, con el aumento del uso de TRA para el manejo de la subfertilidad, se ha dado un aumento concomitante en los casos reportados, y por lo tanto la relevancia de este síndrome como entidad clínica (6).

El presente artículo constituye una revisión bibliográfica cuyo objetivo principal es permitirle al clínico identificar a las pacientes en riesgo e incluir al SHO dentro del diagnóstico diferencial, así como establecer una guía del manejo adecuado de las implicaciones clínicas asociadas.

FISIOPATOLOGÍA

En la fisiología normal de la ovulación espontánea, los ciclos están usualmente asociados con el desarrollo de un único folículo, como resultado de retrocontrol negativo mediante el eje hipotálamo-hipófisis-ovario. Las células de la granulosa dentro de este folículo contienen péptidos vasoactivos y en el momento de la ovulación, la liberación de estas sustancias promueve cambios de neovascularización en la zona circundante a este. Sin embargo, en los tratamientos de reproducción asistida, se utilizan gonadotropinas exógenas que evitan los mecanismos de retrocontrol fisiológicos, y permiten el reclutamiento y desarrollo simultáneo de múltiples folículos ováricos (7). Posteriormente, se utiliza la administración de hCG exógena para simular el pico endógeno de la hormona luteinizante (LH), lo cual es estímulo para la maduración final de los ovocitos contenidos dentro de los folículos (8). A pesar de que ambas sustancias activan el mismo receptor, existen diferencias entre la LH y la hCG que causan una respuesta de distinta magnitud. La hCG presenta una vida media de 24 horas, mientras que la vida media de la LH es de menos de 60 minutos. Por lo tanto, la vida media más prolongada de la hCG causa una actividad luteotrópica mayor que la que ocurre en condiciones fisiológicas (9).

En la actualidad, la mayoría de los mecanismos fisiopatológicos que conducen a la aparición de este síndrome han sido identificados, aunque prosiguen los estudios para esclarecer los procesos involucrados en su surgimiento. Al respecto, se ha

establecido que la administración de FSH y LH exógena, seguido de hCG provoca un fenómeno de hiperestimulación ovárica que en algunos casos se asocia al SHO (3). La administración de hCG en el contexto de TRA, provoca la luteinización folicular y la liberación acumulativa de los factores vasoactivos por parte de las células de la granulosa en los múltiples folículos desarrollados (7). Si estos factores son producidos de manera excesiva, pueden ocasionar el desplazamiento de líquido y proteínas del espacio intravascular a un tercer espacio (5), dicha pérdida de líquido hacia otros compartimientos está asociado con las complicaciones más graves de este síndrome (3). Dentro de los factores vasoactivos responsables se incluyen factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), angiotensina II, interleucina 6 y factor de crecimiento similar a la insulina (5). Se ha propuesto que el VEGF presenta un papel importante en mediar el aumento de permeabilidad vascular en esta enfermedad, ya que se ha demostrado que la administración de hCG aumenta su expresión y que sus niveles séricos han demostrado correlación con la severidad del síndrome (1). Dentro de sus funciones se destaca el estímulo de procesos como el crecimiento folicular, la función del cuerpo lúteo, angiogénesis y estimulación vascular endotelial (2).

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Se han descrito dos tipos de SHO según su momento de inicio. El SHO de inicio temprano aparece dentro de los primeros 10 días después de la administración de hCG. Esta presentación clínica está

asociada con la respuesta ovárica exagerada a la administración de hCG exógena, teniendo además un carácter usualmente autolimitado en las pacientes que no conciben, y que típicamente resuelve al momento de la siguiente menstruación (1,4). La presentación de inicio tardío aparece después de 10 días de la administración de la hCG exógena (1), estos casos se presentan cuando las mujeres conciben y se da una producción de hCG endógena asociada al embarazo temprano (9). Los casos que comprenden un SHO de inicio temprano seguido de SHO de inicio tardío usualmente resultan en formas más serias y prolongadas del síndrome (1). Es crucial clasificar el caso según la severidad de los signos y síntomas que presente el paciente, ya que según el grado de severidad así será su manejo. Navot y colaboradores propusieron una clasificación práctica que aún se encuentra vigente y es ampliamente utilizada (10). Se considera un caso leve ante la presencia de distensión y dolor abdominal leve, náuseas, vómitos, diarrea, una ecografía que indique ovarios aumentados de tamaño (usualmente menor a 8cm) y que no existan hallazgos significativos en los exámenes de laboratorio (6,11). Si además de presentar las características del caso leve, el dolor abdominal aumenta y la ecografía muestra ovarios aumentados de tamaño entre 8 y 12cm y la presencia de ascitis, se considera un caso moderado (6,11). Se clasifica como caso severo cuando la paciente presenta ascitis evidenciada por clínica y/o hidrotórax, ovarios aumentados de tamaño, disnea severa, oliguria, pruebas de función renal o hepáticas alteradas, hipoproteinemia,

hematocrito mayor a 45% y/o leucocitos más de 15000/mL (6,11). La clasificación más extrema, el grado crítico, ocurre cuando se presenta cualquiera de las siguientes características: ascitis a tensión asociada o no a derrame pleural o pericárdico, oliguria/anuria, fenómenos tromboembólicos, síndrome de distrés respiratorio severo y deterioro de los resultados de laboratorio: hematocrito mayor a 55%, leucocitos más de 25000/mL (11,12).

El aumento de permeabilidad capilar mediado por factores humorales y la consecuente formación de un tercer espacio son las características principales del síndrome (4). Los síntomas pueden aparecer tan temprano como en las primeras 24 horas posteriores a la administración de hCG y pueden incrementar en severidad en los siguientes 7 a 10 días. Su presentación inicial puede cursar con distensión abdominal, causada por el aumento en el tamaño de los ovarios (1), posteriormente ocurre un desplazamiento de líquido y albúmina principalmente hacia la cavidad peritoneal, causando un aumento progresivo de la circunferencia abdominal.

Otras manifestaciones clínicas de la formación de un tercer espacio son edema en extremidades inferiores y acúmulo de fluido en las cavidades pleurales. Adicionalmente, la acumulación progresiva de líquido intersticial puede causar alteraciones respiratorias, diarrea y náuseas asociadas a edema intestinal, y alteración en el perfil hepático asociado al daño causado por edema a este nivel (3). El aumento en la severidad es el resultado de un aumento en la permeabilidad vascular, la pérdida de

volumen intravascular y agravamiento de la ascitis, resultando en hipovolemia y hemoconcentración (8). Esta disminución del volumen a causa del desplazamiento de líquido a un tercer espacio puede contribuir a oliguria progresiva, inestabilidad hemodinámica y trastornos hidroelectrolíticos como hiponatremia e hiperpotasemia (3).

DIAGNÓSTICO

Para que exista la sospecha de este síndrome es indispensable la historia reciente de estimulación ovárica seguida de la ovulación o la administración de hCG (11). El diagnóstico es clínico y una vez identificado el síndrome, debe clasificarse como leve, moderado, severo o crítico (8). Toda paciente sintomática debe ser interrogada acerca de la duración de sus síntomas, su frecuencia y volumen urinario y si ha presentado aumento brusco de peso. Dentro de los diagnósticos diferenciales a descartar se encuentran la enfermedad pélvica inflamatoria, apendicitis, embarazo ectópico, hemorragias intraabdominales o torsión ovárica (11,12).

La clasificación de la severidad toma en cuenta hallazgos en historia clínica, examen físico y ecografía. Se debe tomar en cuenta la edad de la paciente, la duración del cuadro, la cantidad y tamaño de los folículos durante la estimulación, así como análisis de sangre y ecografía pélvica (11). Los análisis iniciales deben incluir hemograma, electrolitos y examen general de orina para valorar el estado de hidratación de la paciente. También se realizan pruebas de función renal y

hepática para valorar daño a órgano blanco (12).

El examen físico completo incluye la medición de sus signos vitales, peso corporal, circunferencia abdominal, explorar en busca de datos de derrame pleural y valoración de miembros inferiores en busca de signos de trombosis venosa profunda (12). El objetivo de realizar la ecografía pélvica es evaluar la cantidad y tamaño de los quistes luteales, el grado de ascitis y el aumento de tamaño de los ovarios, el cual siempre será bilateral. Al inicio del cuadro el aumento del tamaño ovárico puede enmascarar el líquido libre de la pelvis, por lo que puede pasar desapercibido en una ecografía transabdominal, es por esto que en los casos en los que la ascitis no es tan evidente se recomienda realizar ecografía transvaginal (13).

MANEJO

El manejo de este síndrome es principalmente de soporte porque suele ser autolimitado, sin embargo, dependerá de la gravedad con la que se presenten los síntomas y de si la paciente se encuentra embarazada en el momento de la presentación (12). Los casos clasificados como leves o moderados pueden ser tratados de forma ambulatoria y existe la posibilidad de regresión espontánea en los 10-14 días posteriores al inicio de la clínica, principalmente en los casos en los que no haya ocurrido la implantación (14). Por lo contrario, las pacientes que presenten casos severos o críticos deberán ser hospitalizadas para

disminuir el riesgo de presentar complicaciones serias (8).

El manejo ambulatorio requiere un asesoramiento adecuado de la paciente, se le debe enfatizar la importancia de la ingesta de líquidos, con la recomendación de al menos 1 litro diario, e informar sobre los síntomas y signos de alarma. Dichos signos de alarma incluyen la presencia de disnea, disminución del volumen urinario, edemas en miembros inferiores o alteraciones neurológicas (12). Es recomendable un seguimiento continuo, al menos dos consultas por semana para evaluar laboratorios: hemograma completo, pruebas de coagulación, función hepática, función renal, electrolitos y ecografía pélvica, además de instruir las para que registren su peso diariamente (14).

Con respecto a las pacientes que ameriten manejo intrahospitalario, estas requerirán mayor observación de sus signos vitales, un registro diario de la ingesta de líquidos, diuresis, circunferencia abdominal y peso, así como exámenes de laboratorio frecuentes (8). Se debe evaluar la ascitis y el tamaño ovárico por medio de ecografía y en caso de presentar datos de derrame pleural o pericárdico, realizar radiografía de tórax (14).

La clave del tratamiento consiste en mantener un adecuado estado de hidratación y equilibrio electrolítico, por lo tanto, se debe considerar la administración de fluidos intravenosos en caso de deshidratación o hemoconcentración (8). Se recomienda iniciar con soluciones cristaloides, una opción es iniciar con 1 bolus rápido de 1L de solución salina al 0,9%, seguido de solución de dextrosa al 5%, de 125 a

150mL/h. El objetivo es mantener un gasto urinario mayor a 20-30mL/h y corregir la hemoconcentración (12,14). Si con esta solución no se logra el objetivo, se recomienda cambiar a una solución coloidal alternativa o expansores de plasma (12). El uso de expansores de plasma, como albúmina, manitol o plasma fresco congelado puede tener un efecto beneficioso al aumentar la presión oncótica para mantener el volumen intravascular, sin embargo deben utilizarse con precaución debido al riesgo de exacerbar la ascitis(14). La albúmina al 25% es el expansor de plasma más utilizado, en una dosis de 50g infundida durante 4 horas (12). No se recomienda el uso de diuréticos de rutina, éstos pueden disminuir el volumen intravascular, causar hipotensión y aumentar el riesgo de trombosis venosa al aumentar la viscosidad sanguínea(14). Sin embargo, si se considera necesario su uso, pueden indicarse junto con solución coloidal una vez que el volumen intravascular sea adecuado y se haya revertido la hemoconcentración (12).

La hemoconcentración, el estado de hipercoagulabilidad en el caso de las pacientes embarazadas y la inmovilización producto del internamiento hospitalario, aumentan el riesgo de presentar un tromboembolismo, por lo tanto, las pacientes requieren anticoagulación profiláctica con heparina de bajo peso molecular, como enoxaparina 40-80 mg/día, sin necesidad de monitoreo (8,14). La duración de la anticoagulación depende de cada caso, sin embargo en pacientes embarazadas se recomienda continuarla al menos hasta el final del primer trimestre (4). A todas las pacientes se les debe informar que el reposo prolongado en cama

aumenta el riesgo de trombosis y por lo tanto debe ser evitado, incluso en las pacientes hospitalizadas. La trombopprofilaxis también incluye el uso de medias compresivas o dispositivos de compresión neumática intermitente (12). Independientemente de la severidad del cuadro es indispensable el adecuado manejo del dolor, siendo el paracetamol y/o analgésicos opioides la primera línea de tratamiento. En todo caso es recomendable evitar los antiinflamatorios no esteroideos por su compromiso en la función renal y sus propiedades antiplaquetarias, que pueden interferir con el proceso de implantación (8,12). Las náuseas y vómitos deben ser manejados con antieméticos considerados seguros en embarazo (12). Si la paciente presenta ascitis a tensión, que le provoca dolor abdominal, dificultad respiratoria o presenta oliguria, está indicado realizar paracentesis con el fin de evitar la progresión a casos más críticos (4). Incluso se ha observado que manejar a las pacientes de forma ambulatoria, programando paracentesis y rehidratación intravenosa cada 1-3 días es una alternativa segura para evitar la hospitalización (2). En casos como éstos, donde se requieran procedimientos invasivos, como la paracentesis, culdocentesis, cateterismos frecuentes o drenaje pleural, está indicada la profilaxis con antibióticos (14). Es importante destacar que la paracentesis debe realizarse siempre guiada por ecografía porque se han reportado casos de lesión ovárica y lesión vascular en paracentesis realizadas sin guía ecográfica (2). Las pacientes clasificadas como grado crítico o que hayan presentado complicaciones, por ejemplo,

tromboembolismo pulmonar, hidrotórax masivo, distrés respiratorio agudo, entre otras, requerirán internamiento en la unidad de cuidados intensivos y la terminación del embarazo se tomará en cuenta en el caso extremo en el que la vida de la paciente esté en riesgo (12).

COMPLICACIONES

Los eventos trombóticos corresponden a la complicación del SHO que más amenaza la vida de estas pacientes (14). El riesgo de estos eventos aumenta asociado tanto a la hemoconcentración, como a otros factores como la hiperestrogenemia, antecedentes familiares y personales de trastornos de la coagulación, y el estado de hipercoagulabilidad que existe durante el embarazo. Un 75% de los casos de eventos trombóticos son de origen venoso, mientras que sólo un 25% son de origen arterial. Dentro de los casos asociados a tromboembolismo venoso, se destaca al tromboembolismo pulmonar como la consecuencia más grave. Otras complicaciones que pueden presentarse son el fallo renal y la insuficiencia respiratoria (15). Adicionalmente, se puede presentar hidrotórax, especialmente en hemitórax derecho, como cuadro de instauración aguda asociado a ascitis severa, por la transferencia de fluido abdominal al pecho. Esta complicación puede ser manejada mediante paracentesis. Sin embargo, en hidrotórax bilaterales o aquellos que persisten con derrame pleural posterior a la paracentesis, se prefiere el manejo mediante toracocentesis (14).

Por otra parte, el aumento en el volumen ovárico secundario a la estimulación hormonal puede a su vez generar complicaciones como torsión y ruptura ovárica (16). El diagnóstico de estas entidades resulta particularmente difícil, ya que los síntomas son inespecíficos y se traslapan con los hallazgos del SHO, pero el dolor abdominal súbito, de inicio nocturno y que persiste por más de 24 horas sugiere compromiso anexial. El reconocimiento temprano de estas complicaciones es crucial para evitar la necrosis ovárica y preservar la fertilidad, y aunque la evaluación por ecografía puede ser de utilidad, no es una prueba específica o sensible para torsión ovárica. Por ello, la exploración quirúrgica es la primera línea para el diagnóstico y tratamiento de estas condiciones (17).

PREVENCIÓN

El SHO teóricamente puede ocurrir en cualquier mujer que se someta a estimulación ovárica controlada, pero hay ciertos factores, tanto primarios como secundarios, que aumentan el riesgo de presentar SHO clínicamente significativo. La identificación de dichos factores en las pacientes que se someterán a TRA es esencial para disminuir la incidencia de este síndrome y para establecer regímenes de prevención primaria y secundaria (2). Sin embargo, actualmente no se han descrito intervenciones que permitan eliminar por completo este riesgo (15).

Factores de riesgos

Primarios. La edad menor de 30 años es un factor de riesgo primario, esto porque se asocia a mayor reserva ovárica y de

densidad de receptores de FHS (7,15). De igual manera, un índice de masa corporal bajo se asocia a riesgo de SHO (15,18). Otra población en riesgo son las pacientes con síndrome de ovario poliquístico (SOP), lo cual es importante de considerar debido a que este es el desorden endocrino más común en mujeres de edad reproductiva. En estas pacientes el riesgo aumentado se debe a la mayor sensibilidad y reacción exagerada ante las gonadotropinas que presentan estas pacientes (19). Adicionalmente, el antecedente de un episodio previo predispone a la recurrencia del mismo (15).

La hormona antimülleriana (AMH) se perfila como un predictor muy promisorio de la respuesta ovárica. Una concentración previa al ciclo de estimulación de AMH mayor a 0,47 pmol/L (3.36 ng/mL) predice el desarrollo de SHO con una sensibilidad de 90,5 % y una especificidad de 81,3 % (15,18). Inclusive estudios retrospectivos han documentado que una concentración de AMH \leq menor o igual a 0.18 pmol/L (1.26 ng/mL) puede identificar a mujeres que responderán al tratamiento de manera normal con una tasa de éxito del 98%. Caso contrario con las concentraciones de estradiol sérico (E2) las cuales se han desempeñado con escasa evidencia para identificar mujeres en riesgo (18). De forma similar, dos estudios valoraron el valor predictivo de las concentraciones de inhibina A y B sin lograrse establecer una correlación entre ambos parámetros (2). Por otra parte, los marcadores ultrasonográficos, como el recuento de folículos antrales, predicen un riesgo de SHO moderado a severo cuando existe un conteo mayor o igual a 24, esto al compararlo con un conteo menor (15,18).

Secundarios. El monitoreo del estradiol sérico posterior a la estimulación ovárica constituye un importante predictor de riesgo, especialmente si se presenta un rápido aumento en su concentración o si su concentración es mayor a 2500 pg/mL (15,18). De igual manera, el documentar más de 14 folículos en desarrollo de un diámetro superior a 11 mm el día de la administración de hCG predice riesgo de SHO. Otros factores de riesgo secundarios son más de 20 ovocitos recuperados por punción ovárica, la elevación del factor de crecimiento endotelial vascular el día de la administración de hCG y un hematocrito mayor a 35% el día que se realice la punción folicular (14,15).

A continuación se detallan recomendaciones para personalizar los regímenes de tratamiento con el fin de disminuir el riesgo en pacientes con factores de riesgo primarios así como aquellas medidas recomendadas para utilizar en casos de pacientes que ya se hayan sometido a estimulación ovárica y cursen con una respuesta exagerada, con el objetivo de disminuir el riesgo de progresión a SHO (14,15).

Prevención primaria

Este conglomerado de estrategias tiene como objetivo disminuir e inclusive evitar las posibilidades de que una mujer con factores de riesgos primarios llegue a desarrollar SHO (15). No se debe obviar que inclusive en mujeres sin ningún factor de riesgo se puede generar este síndrome (14,18). Los factores de riesgos primarios, a diferencia de los secundarios, son aquellos presentes previos a un ciclo de estimulación (15). Por lo tanto, constituyen parte esencial

de la valoración por parte del profesional en medicina previo al procedimiento. Los factores de riesgos secundarios evalúan ciertos parámetros de la respuesta ovárica relacionados al ciclo de estimulación con el objetivo de predecir el riesgo a desarrollar SHO (18).

1. Regímenes de inducción de la ovulación:

Considerando a la subpoblación de mujeres con SOP y su riesgo aumentado de desarrollar SHO, una terapia dirigida a la ovulación unifolicular sería la deseada (18). Para esto se puede considerar una reducción en la dosis utilizada de gonadotropinas, así como una disminución a la exposición de estas hormonas (14,15). Dosis menores de gonadotropinas evitan una respuesta ovárica exagerada y la cancelación del ciclo (15). Por lo tanto, se recomienda el uso de una terapia escalonada que inicia con dosis bajas de FSH (75 IU), las cuales aumentarían después de 14 días si se nota una respuesta ovárica caracterizada por la presencia de un folículo en desarrollo mayor a 10 mm. Dicha dosis apropiado se continuará hasta obtener un folículo mayor o igual a 18 mm (14,18).

2. Reducción del tiempo de exposición a las gonadotropinas:

Esta medida se logra a través de protocolos de estimulación en los cuales se retrasa la administración de la FSH hasta la fase folicular media o bien tardía (15).

3. Utilización de protocolos de estimulación con antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH):

Existe evidencia que respalda su uso ya que se asocia a una reducción del estradiol circulante y se requieren menores dosis de FSH. Asimismo, se ha

observado que se mantienen tasas de gestación aceptables (2,15).

4. Metformina como tratamiento coadyuvante: Especialmente en pacientes con SOP, reduce el riesgo de SHO alrededor de un 63% y aumenta las tasas de embarazo sin efectos en las tasas de natalidad (14,15). Esta biguanida se asocia a la inhibición de la secreción de moléculas como VEGF, modulando la permeabilidad vascular (18). También disminuye la sensibilidad ovárica al FSH, mejorando la respuesta ante el ciclo de estimulación ovárica (20). Se recomienda iniciar dos meses previo al ciclo de estimulación una dosis diaria de 1000 a 2000 mg (14).

5. Individualización de los regímenes de FIV: Se recomienda aplicar un algoritmo que considere ciertos parámetros como el recuento de folículos antrales y la AMH, como estrategia para predecir la posibilidad de una respuesta excesiva durante la estimulación ovárica e individualizar los regímenes aplicados (14,18).

6. Alternativas para inducir la ovulación: La hCG exógena es el fármaco más comúnmente utilizado para simular el pico endógeno de LH, pero su vida media prolongada eleva el riesgo de presentarse esta patología (14). A pesar de que la reducción de las dosis de hCG no ha demostrado mejoría en resultados clínicos, se ha planteado el uso de otros fármacos como alternativas para inducir la ovulación, basando esta decisión en los factores de riesgo que presente cada paciente. Sin embargo, no ha sido demostrada la capacidad de ningún agente en particular, que permita por sí mismo eliminar por completo el

riesgo de aparición de esta entidad (15,18).

- a) Los agonistas de GnRH desencadenan una elevación moderada y breve de gonadotropinas mediante la estimulación hipofisiaria, con acción por únicamente 24 a 36 horas (15,18). El mismo es suficiente para inducir la ovulación y se puede considerar su uso en mujeres con alto riesgo (2,16).
- b) La LH recombinante simula un pico endógeno de LH, y posee una vida media de 10 horas, por lo que podría asociarse a una disminución en la incidencia en pacientes de alto riesgo (18). Sin embargo, algunos estudios han documentado menores tasas de embarazo y una pobre relación costo beneficio (14,18).

Prevención secundaria

1. Suspensión de la administración de hCG: Esta estrategia se basa en evitar la administración de hCG cuando se alcanza un nivel crítico de E2 (inferior a 3 500 pg/ml) o bien cuando se alcanza un número crítico de folículos en crecimiento (15). Una vez que los niveles de E2 han disminuido significativamente o alcanzan una meseta, se procede a la administración de hCG (14,18). Esta suspensión puede realizarse por un máximo de tres días con el fin de no interferir con los resultados finales del ciclo (15).

2. Criopreservación de ovocitos o embriones: Con el fin de evitar una hiperestimulación tardía por el aumento de hCG proveniente del trofoblasto, se realiza una criopreservación de ovocitos o embriones. La transferencia posterior debe ser realizada en un ciclo en el cual

la respuesta ovárica ante la hCG se haya normalizado (15,18). Existe evidencia que respalda que esta técnica previene el SHO, sin embargo, no la suficiente para respaldarla como una técnica de rutina (2,18).

3. Cancelación del ciclo: Esta medida drástica, pero definitiva para prevenir SHO, consiste en cancelar el ciclo y evitar la administración de hCG cuando las ecografías muestren gran cantidad de folículos asociados altos niveles de estrógenos (14,18). Sin embargo, puede implicar un alto impacto económico y psicológico en las pacientes que no debe obviarse (15).

4. Uso de agonistas de dopamina: Se ha planteado el uso de agonistas de la dopamina, como la cabergolina, con el fin de restringir el incremento de la permeabilidad vascular a causa del VEGF. Dicha intervención reduce la incidencia del SHO moderado, sin afectar la tasa de fecundación o implantación. La dosis recomendada es 0,5 mg iniciando el día de la administración de hCG y continuándose por 8 días más (14,15).

5. Aspirina: Un ensayo clínico aleatorizado comparó este fármaco con un grupo control, y demostró que la aspirina reduce la incidencia de SHO (2). A partir de esta evidencia, se ha planteado el uso de 100 mg diarios de aspirina desde el primer día del ciclo de estimulación ovárico (14). Adicionalmente, este medicamento no afecta las tasas de embarazo (20).

Otras medidas de prevención en estudio

Se han propuesto otras medidas de prevención, como el uso de soluciones coloides para la inactivación de

mediadores vasoactivos, pero estos no cuentan con suficiente evidencia que respalde su uso rutinario (15,18). De igual forma, se ha planteado el uso de relcovaptan, un antagonista del receptor V1 de vasopresina, por su efecto inhibidor del VEGF pero se requiere aún de estudios complementarios. Por otra parte, la administración de soluciones de calcio se relaciona con la disminución de la incidencia del SHO, pero su efecto no es mayor al de la cabergolina (14).

CONCLUSIÓN

A medida que aumenta el uso de TRA a nivel mundial, aumenta la importancia del SHO como entidad clínica a incluir dentro de los diagnósticos diferenciales en mujeres que reciben estos tratamientos. Por lo anterior, resulta de relevancia la identificación de los síntomas iniciales que puede presentar este cuadro para orientar hacia un diagnóstico oportuno y un manejo adecuado de esta condición. Es por ello que la aplicación de medidas preventivas es fundamental ya que, aunque el SHO es una complicación rara, presenta implicaciones severas para estas pacientes. Ante esto, la educación y la buena comunicación médico-paciente se convierte en piedra angular que permitirá el acceso a una salud reproductiva cada vez más segura.

ABREVIATURAS

Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO); técnicas de reproducción asistida (TRA); gonadotropina coriónica humana (hCG); hormona folículo estimulante (FSH); fertilización in vitro (FIV); hormona luteinizante (LH); factor de crecimiento

vascular endotelial (VEGF); síndrome de ovario poliquístico (SOP); hormona antimülleriana (AMH); hormona liberadora de gonadotropina (GnRH).

REFERENCIAS

1. Humaidan P, Quartarolo J, Papanikolaou E. Preventing ovarian hyperstimulation syndrome: guidance for the clinician. *Fertility and Sterility* [en línea]. 2010 Jul [citado 26-marzo-2019]; 94(2): 389-400. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.03.028>
2. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline. *Fertility and Sterility* [en línea]. 2016 Dec [citado 25-marzo-2019]; 106(7): 1634-1647. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.08.048>
3. Olchowy A, Olchowy C, Łasecki M, Mazur R, Sierpowska M, Waligóra M et al. Ovarian Hyperstimulation Syndrome as a Growing Diagnostic Problem in Emergency Department Settings: A Case Report. *The Journal of Emergency Medicine* [en línea]. 2019 Feb [citado 26-marzo-2019]; 56(2): 217-221. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2018.11.004>
4. Nelson SM. Prevention and management of ovarian hyperstimulation syndrome. *Thromb Res* [en línea]. 2017 Mar [22-marzo-2019]; 151: 61-64. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(17\)30070-1](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(17)30070-1)
5. Elnory MA, Mahmoud Elmantwe AN. Comparison of cabergoline versus calcium infusion in ovarian hyperstimulation syndrome prevention: A randomized clinical trial. *Middle East Fertility Society Journal* [en línea]. 2018 Dec [citado 28-marzo-2019]; 23(4): 357-362. <https://doi.org/10.1016/j.mefs.2018.05.001>
6. Naredi N, Singh SK, Lele P, Nagraj N. Severe ovarian hyperstimulation syndrome: Can we eliminate it through a multipronged approach? *Medical Journal Armed Forces India* [en línea]. 2018 [citado 28-marzo-2019]; 74(1):44-50. <https://doi.org/10.1016/j.mjafi.2017.04.006>
7. Abou Arkoub R, Wei Xiao C, Claman P, Clark EG. Acute Kidney Injury Due to Ovarian Hyperstimulation Syndrome. *Am J Kidney Dis* [en línea]. 2019 Mar [citado 28-marzo-2019]; 73(3): 416-420. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.10.010>
8. Tarlatzis BC, Bosdou JK, Kolibianakis EM. Ovarian Hyperstimulation Syndrome. *Encyclopedia of Endocrine Diseases* [en línea]. 2019 [citado 28-marzo-2019]; (2): 581-587. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.95856-2>
9. Fatemi H, Garcia-Velasco J. Avoiding ovarian hyperstimulation syndrome with the use of gonadotropin-releasing hormone agonist trigger. *Fertility and Sterility* [en línea]. 2015 Apr [citado 30-marzo-2019]; 103(4): 870-873. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.02.004>
10. Navot D, Bergh PA, Laufer N. Ovarian hyperstimulation syndrome in novel reproductive technologies: prevention and treatment. *Fertil Steril* [en línea]. 1992 Ago [citado 28-marzo-2019]; 58: 249-261. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)55188-7](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)55188-7)
11. Shmorgun D, Claman P. No-268-The Diagnosis and Management of Ovarian Hyperstimulation Syndrome. *J Obstet Gynaecol Can* [en línea]. 2017 Nov [citado 30-marzo-2019]; 39(11): 479-486. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2017.09.003>
12. Balakumar V, Ramalingam M, Kay V. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Obstet Gynaecol Reprod Med* [en línea]. 2017 Dec [citado 30-marzo-2019]; 27(12): 357-362. <https://doi.org/10.1016/j.ogrm.2017.10.002>
13. Bellapu S, Guttman J. Use of Point-of-Care Ultrasound for the Diagnosis of Ovarian Hyperstimulation Syndrome. *J Emerg Med* [en línea]. 2017 Apr [citado 31-marzo-2019]; 52(4): 101-104. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2016.11.026>
14. Namavar Jahromi B, Parsanezhad ME, Shomali Z, Bakhshai P, Alborzi M, Vaziri NM, et al. Ovarian Hyperstimulation Syndrome: A Narrative Review of Its Pathophysiology, Risk Factors, Prevention, Classification, and Management. *Iran J Med Sci* [en línea]. 2018 May [citado 22-marzo-2019]; 43(3): 248-260. Disponible en: <https://europepmc.org/articles/PMC5993897>

15. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Prevención y manejo del síndrome de hiperestimulación ovárica (2017). Prog Obstet Ginecol [en línea]. 2018 [citado 01-abril-2019]; 61 (4): 410-416. Disponible en: [https://sego.es/documentos/progresos/v61-2018/n4/19_GAP%2023J.-%20Prevenci%C3%B3n%20y%20manejo%20del%20S%C3%ADndrome%20de%20hiperestimulaci%C3%B3n%20ov%C3%A1rica%20\(2017\).pdf](https://sego.es/documentos/progresos/v61-2018/n4/19_GAP%2023J.-%20Prevenci%C3%B3n%20y%20manejo%20del%20S%C3%ADndrome%20de%20hiperestimulaci%C3%B3n%20ov%C3%A1rica%20(2017).pdf)
16. Lele P, Tangri M. A case of ovarian hyperstimulation syndrome with spontaneous hemoperitoneum. International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology [en línea]. 2017 Dic [citado 23-abril-2019]; 6(2): 766-768. <http://dx.doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20170421>
17. Dincgez Cakmak B, Ozgen G, Dundar B, Ketenci Gencer F. Management of Bilateral Adnexal Torsion in a Case of Ovarian Hyperstimulation Syndrome. European Archives of Medical Research [en línea]. 2018 Set [citado 23-abril-2019]; 34(3): 196-199. Disponible en: https://www.journalagent.com/eamr/pdfs/EAMR_34_3_196_199.pdf
18. Smith V, Osianlis T, Vollenhoven B. Prevention of Ovarian Hyperstimulation Syndrome: A Review. Obstetrics and Gynecology International [en línea]. 2015 May [citado 01-abril-2019]; 2015: article ID 514159. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/514159>
19. Fischer D, Reisenbüchler C, Rösner S, Hausmann J, Wimberger P, Goeckenjan M. Avoiding OHSS: Controlled Ovarian Low-Dose Stimulation in Women with PCOS. Geburtshilfe Frauenheilkd [en línea]. 2016 Jun [citado 03-abril-2019]; 76(6): 718–726. <https://doi.org/10.1055/s-0042-100206>
20. Nastri CO, Teixeira DM, Moroni RM, Leitão VMS, Martins WP. Ovarian hyperstimulation syndrome: pathophysiology, staging, prediction and prevention. Ultrasound Obstet Gynecol [en línea]. 2015 Mar [citado 03-abril-2019]; 45(4): 377-393. <https://doi.org/10.1002/uog.14684>

Manifestaciones cutáneas de lupus eritematoso, esclerosis sistémica y dermatomiositis

Cutaneous manifestations in lupus erythematosus, systemic sclerosis and dermatomyositis



¹**Dra. Rebeca Zumbado Vásquez**

Investigadora independiente, Heredia, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0003-1681-1871>

²**Dr. Kevin Daniel Hines Chaves**

Investigador independiente, San José, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0002-6949-3179>

³**Dra. Valeria Castro Corrales**

Investigadora independiente, San José, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0001-7044-0675>

RECIBIDO

CORREGIDO

ACEPTADO

02/04/2019

16/04/2019

01/05/2019

RESUMEN

Muchas enfermedades reumatológicas se caracterizan por presentar manifestaciones clínicas heterogéneas, que abarcan desde únicamente lesiones cutáneas hasta la afectación de múltiples órganos internos. La mayoría de estos pacientes van a presentar manifestaciones dermatológicas y estas pueden ser las primeras señales de la enfermedad. Identificar las lesiones cutáneas de estas patologías será de utilidad para lograr un diagnóstico y un control óptimo temprano. En esta revisión se abarcarán tres grandes enfermedades reumatológicas: lupus eritematoso, esclerosis sistémica y dermatomiositis.

PALABRAS CLAVE: enfermedades del colágeno; dermatomiositis; lupus eritematoso sistémico; esclerodermia sistémica.

ABSTRACT

Many rheumatologic diseases are characterized by having heterogeneous clinical manifestations; these can present solely as cutaneous lesions or affect multiple internal organs. Most of these patients will have dermatologic manifestations, which in many cases will be the first sign of the underlying disease. Identifying the different skin lesions in these diseases will help diagnose and control them early and adequately. This review will focus on three of the main rheumatologic diseases: lupus erythematosus, systemic sclerosis and dermatomyositis.

¹Médico general, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR). Código médico: 15865 rebezv@gmail.com.

²Médico general, graduado de la Universidad de Costa Rica (UCR). Código médico: 15872 kevin.hines19@gmail.com.

³Médico general, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR). Código médico: 15820 valeriacastroco@gmail.com.



KEYWORDS: collagen diseases; dermatomyositis; lupus erythematosus, systemic; scleroderma, systemic.

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso, la dermatomiositis y la esclerosis sistémica pertenecen a un grupo de enfermedades reumatológicas complejas las cuales pueden plantar un desafío diagnóstico y terapéutico debido a la participación de múltiples sistemas en su patología (1). A pesar de la gran heterogeneidad en sus manifestaciones, el médico debe ser capaz de reconocer ciertos patrones distintivos que aumentan la sospecha de estas patologías.

Por medio de las lesiones en la piel es posible identificar estas patologías tempranamente, e incluso, pueden ofrecer una estimación de la afectación sistémica, la actividad y el pronóstico de la enfermedad (2); esto tiene un gran impacto en el manejo de estos pacientes considerando que estas patologías generan una disminución en la calidad de vida y en ciertos casos un aumento en la mortalidad (3,4).

En esta revisión se expone desde un punto de vista dermatológico los signos y síntomas distintivos de estas tres enfermedades con el objetivo de proveer al lector hallazgos claves en estas patologías para mejorar la precisión del diagnóstico de forma temprana y de esta manera iniciar oportunamente el tratamiento.

LUPUS ERITEMATOSO

El lupus eritematoso es una enfermedad autoinmune inflamatoria del tejido conectivo, caracterizada por la presencia

de anticuerpos y complejos inmunes debido a una alteración en la tolerancia inmunológica (5). Se puede dividir en la forma sistémica o cutánea (6). Hasta el 85% de los pacientes presentan lesiones cutáneas, las cuales pueden verse en cualquier estadio de la enfermedad, e incluso preceder las manifestaciones sistémicas en un 25% de los pacientes (7,8,9). Estas se dividen en manifestaciones específicas de lupus y manifestaciones no específicas. Dentro de las específicas se encuentran los subtipos de lupus eritematoso cutáneo (LC), los cuales se determinan según las lesiones clínicas, su duración, y según hallazgos histológicos y de laboratorio. Dentro de este grupo se tiene: lupus cutáneo agudo, subagudo, crónico (5, 8,9). Las lesiones no específicas pueden estar asociadas a otras enfermedades autoinmunes e incluyen cambios vasculares como livedo racemosa, telangiectasias periungueales, tromboflebitis, vasculitis urticaria, calcinosis cutis, alopecia no cicatrizante, eritema multiforme y fenómeno de Raynaud (5,8).

• Lupus cutáneo agudo

Este subtipo usualmente se presenta con eritema malar o eritema “en alas de mariposa”, el cual puede ser transitorio, con una duración de días a semanas (6). Este eritema clásicamente es inducido por exposición solar y precede las manifestaciones sistémicas. Usualmente es no cicatrizante sin embargo puede resultar en despigmentación, y en

ocasiones puede generar dolor y prurito (5, 6,10).

Las lesiones comienzan como pequeñas maculas y pápulas eritematosas a nivel centro facial que posteriormente confluyen y se expanden sobre mejillas y el puente nasal, sin embargo, respetan los pliegues naso labiales. Ocasionalmente presentan escamas finas y pueden asociar edema facial. Además, puede presentar erosiones y úlceras en mucosa oral y nasal (5,10).

Cuando el LC agudo es generalizado se presenta el eritema maculopapular con una distribución amplia y simétrica, con compromiso de palmas y pies, sin embargo, respeta la unión metacarpofalángica (5). En ocasiones puede asociar prurito y semejar una reacción medicamentosa, o pueden observarse úlceras y aftas en mucosas, además del adelgazamiento del cabello (5,10).

Se puede observar eritema en la zona periungueal, sobrecrecimiento de la cutícula, y puede afectar el dorso de las manos, por lo que en ocasiones puede confundirse con dermatomiositis, sin embargo, en el LC se respetan las uniones metacarpofalángicas e interfalángicas (10).

- **Lupus cutáneo subagudo**

Se observan lesiones maculopapulares eritematosas que se distribuyen de manera simétrica en zonas fotoexpuestas. Las lesiones pueden evolucionar a placas escamosas, papuloescamosas o presentar una distribución anular. Las placas anulares pueden confluir, formando lesiones con hipopigmentación central. A diferencia del lupus discoide, en este caso no hay lesiones cicatrizantes (5,11). Este subtipo

también suele asociar artralgias y artritis, además 10-15% de los pacientes desarrollan un lupus eritematoso sistémico leve (6).

- **Lupus cutáneo crónico**

En esta subdivisión hay múltiples presentaciones, como por ejemplo el lupus discoide, lupus profundus o paniculitis, lupus mucoso, entre otros; siendo el primero la presentación más frecuente de estos (6). El lupus discoide puede ser localizado, presentándose en zonas fotoexpuestas como cara, orejas, o cabeza; o involucrar las zonas superior e inferior al cuello, siendo esta la forma diseminada. Se manifiesta como un parche numular o discoide, eritematoso, bien definido, seguido de hiperqueratosis folicular (5). Al remover la escama se observan tapones de queratina que asemejan una alfombra, a lo que se conoce como signo de alfombra” (6). Las lesiones se van expandiendo con inflamación e hiperpigmentación en la periferia, dejando un centro hipopigmentado, atrófico y cicatrizado con telangiectasias. En el cuero cabelludo puede progresar a una alopecia cicatrizante (5).

Existen dos grupos de criterios para clasificar e identificar el lupus eritematoso, unos propuestos por el Colegio Americano de Reumatología (ACR) en 1982, el cual fue actualizado en 1997, con 11 criterios a considerar; y los criterios del 2012 del “Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)” (7, 11, 12).

El SLICC 2012 toma en cuenta 17 criterios, y requiere al menos 4 criterios para hacer el diagnóstico, de los cuales uno debe ser clínico y uno de laboratorio. Dentro de los criterios se incluye: la

alopecia no cicatrizante, sinovitis, serositis, y úlceras orales o nasales (11-13). Por otro lado, el ACR 1997 toma en cuenta el eritema malar, el eritema discoide, fotosensibilidad, úlceras orales o nasales y además criterios de laboratorio (12).

DERMATOMIOSITIS

Pertenece al grupo de miositis idiopáticas inflamatorias, y se caracteriza por hallazgos cutáneos específicos los cuales frecuentemente se presentan previo a la manifestación muscular. En la dermatomiositis (DM) existe la afectación simétrica de músculos proximales, además de los hallazgos de laboratorio de elevación de deshidrogenasa láctea, transaminasas y enzimas musculares como creatinina quinasa o aldolasa (8).

En algunos casos de DM solamente se tendrá la presentación cutánea y nunca desarrollan miositis (14). Si después de dos años no se ha presentado afectación muscular se hace el diagnóstico de la variante conocida como Dermatomiositis amiopática, la cual constituye aproximadamente 20% de los casos (6,8).

Se ha descrito que lesiones cutáneas existentes se pueden exacerbar con la exposición solar, incluso se ha visto que quemaduras solares pueden preceder el inicio de DM, por lo que la protección solar va a ser vital en estos pacientes (8). La dermatomiositis se ha asociado con un mayor riesgo de cáncer, por lo que es importante vigilar por signos que nos sugieran malignidad, especialmente de pulmón, ovario, páncreas y estómago (1). Las manifestaciones cutáneas en esta patología son sumamente importantes,

contribuyen al diagnóstico temprano y además son útiles para determinar la actividad de la enfermedad (6). El eritema en heliotropo con edema periorbital es una lesión altamente distintiva de la DM. Es un eritema violáceo, se localiza a nivel mediofacial, sobre todo en párpados superiores, e involucra los pliegues nasolabiales, hallazgo que ayuda a diferenciarlo del eritema malar del LES (3,8).

Otras lesiones cutáneas que se identifican en estos pacientes son la erupción en heliotropo en el cuello (conocido como signo del chal), en tórax, que se manifiesta como el “signo de la V”; y en rodillas y codos. También se pueden observar cambios de poiquilodermatomiositis y calcinosis cutis (3,8).

Las pápulas eritematosas o violáceas en la unión metacarpofalangea y la unión interfalángica proximal son conocidas como pápulas de Gottron, estas pueden presentar una descamación y en ocasiones ulcerarse. (6,8). Incluso se ha reportado que las pápulas de Gottron se presentan en mayor frecuencia que del eritema en heliotropo, en hasta el 70% de los pacientes, por lo que es considerado por muchos el signo clave en el diagnóstico de DM (3,6). El signo de Gottron corresponde a máculas eritematosas o eritematoescamosas, simétricas, en la superficie extensora de las extremidades como codos, rodillas, además de la superficie dorsolateral de la articulación metacarpofalángica (14). Tanto las pápulas de Gottron como el signo de Gottron son consideradas signos patognomónicos de DM (4,6,8).

Estos pacientes suelen presentarse con eritema y descamación acompañado de

prurito y ardor, sobretodo en la piel de la cabeza. Estos dos síntomas son hallazgos importantes a considerar ya que ayudan a diferenciar a esta patología de LC (3,8).

ESCLEROSIS SISTÉMICA

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad de tejido conectivo autoinmune en la cual se desarrolla daño microvascular y producción excesiva de fibrosis. A pesar de ser una enfermedad poco frecuente presenta una alta mortalidad, y sus manifestaciones pueden reducir la calidad de vida. (8,15,16). Debido a esta alta morbimortalidad, la identificación de las lesiones cutáneas genera la posibilidad de hacer un diagnóstico más rápido ya que estos signos son la manifestación más temprana y más característica de la enfermedad. Además, ciertos signos permiten medir la actividad de la enfermedad y predecir la afectación de órganos internos (16).

Se puede clasificar como esclerosis sistémica cutánea limitada o difusa, según el grado de compromiso de la piel (15). Su clasificación es importante ya que la ES cutánea difusa tiene un pronóstico más reservado (16).

En la variante limitada va a existir afectación de la cara y de la piel distal a codos y rodillas, esta progresa lentamente y aumenta el riesgo de hipertensión arterial pulmonar (HTAP). Por otro lado, en la presentación difusa hay compromiso del tronco y de la zona proximal de las extremidades, la piel tensa y pruriginosa son hallazgos tempranos. La ES cutánea evoluciona de manera rápida y puede desarrollar daño a nivel renal y cardiaco y generar

enfermedad intersticial pulmonar (ILD, por sus siglas en inglés) (6,8).

En un 95% de los pacientes la primera manifestación de la enfermedad va a ser el fenómeno de Raynaud, el cual puede preceder la patología como tal en hasta 10 años (8,17). Este se caracteriza por un cambio de coloración trifásico debido a vasoespasmo, inicialmente ocurre una vasoconstricción, seguido de cianosis y finalmente hiperemia, generando los cambios de color blanco-azul-rojo (16). El 50-60% de los pacientes pueden tener úlceras digitales, que afectan la funcionalidad y la calidad de vida. Debido a la reparación lenta de las úlceras se pueden asociar complicaciones como infección local, osteomielitis, dolor y gangrena (8,16).

Estos pacientes presentan facies típicas que se caracterizan por telangiectasias, microstomía y nariz puntiaguda. La piel alrededor de los labios está esclerosada, lo que dificulta la apertura de la boca y le da a la cara un aspecto de "máscara" (3). El engrosamiento de la piel coincide con el compromiso de órganos internos y confiere un peor pronóstico y mayores discapacidades (2).

El diagnóstico de ES se basa en características clínicas, inmunológicas, y hallazgos a nivel de capilares. El hallazgo del engrosamiento de la piel de los dedos de ambas manos que se extiende de manera proximal a la unión metacarpofalángica otorga un puntaje de 9, lo cual es el puntaje mínimo necesario para hacer el diagnóstico. Otras características que se consideran para el diagnóstico son la presencia de lesiones en la punta de los dedos, telangiectasias, HTAP o ILD, fenómeno de Raynaud, anticuerpos relacionados con ES (anti-centrómero principalmente en la variante

limitada, y Anti-topoisomerasa o Scl-70 para la ES cutánea difusa) y capilares anormales en el lecho ungueal (8).

Como se mencionó inicialmente, la meta es lograr un diagnóstico temprano, por lo que la presencia de “banderas rojas” como el hallazgo de dedos edematosos y el fenómeno de Raynaud debe alertar de la posibilidad de ES, e inducir a realizar más estudios para confirmar el diagnóstico (17,18).

CONCLUSIÓN

A través del artículo se describen los distintos signos y síntomas presentes en el lupus eritematoso, la dermatomiositis y la esclerosis sistémica, caracterizando a cada una de ellas por medio de las lesiones cutáneas que presentan. Cada una de las enfermedades descritas puede tener lesiones compartidas con otras patologías inmunológicas, sin embargo, hay hallazgos característicos

que orientan y aumentan la sospecha de alguna en particular (5).

En la mayoría de los casos, estas patologías se manifiestan inicialmente con lesiones en piel características, o incluso patognomónicas, las cuales incluso pueden preceder la enfermedad sistémica en meses o años (6). Por este motivo, se concluye que es de suma importancia conocer la presentación cutánea en cada una de ellas, y de esta manera, hacer de la inspección de las lesiones cutáneas una herramienta para aproximarse al diagnóstico y asimismo, utilizarlas como medidas de actividad de la enfermedad.

Se espera que posterior a esta revisión el lector logre identificar con mayor facilidad y seguridad los signos y síntomas cutáneos que orientan al lupus eritematoso, la dermatomiositis y la esclerosis sistémica, y que le proporcione datos claves para diferenciar incluso entre ellos mismos.

REFERENCIAS

1. Naesström M, Kakol M, Kamkar V, Baranska-Rybak W, Sokolowska-Wojdylo M, Stawczyk M, Nowicki R. A rarity that can lead to a casualty - A retrospective study of 12 cases of Dermatomyositis. *British Journal of Medical Practitioners*. 2015; 8(3): a822. Disponible en: <http://www.bjmp.org/content/rarity-can-lead-casualty-retrospective-study-12-cases-dermatomyositis>
2. Kumánovics G, Péntek M, Bae S, Opris D, Khanna D, Furst DE, Cziráj L. Assessment of skin involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2017 09 01;56(suppl_5):v53-v66. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex202>
3. Fitzpatrick T, Goldsmith L, Wolff K. *Dermatología en Medicina General*. 8va ed. Nueva York: McGraw-Hill; 2012. p. 1909-1956
4. Mainetti C, Beretta-Piccoli BT, Selmi C. Cutaneous Manifestations of Dermatomyositis: a Comprehensive Review. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2017; 53(3): 337–356. <https://doi.org/10.1007/s12016-017-8652-1>
5. Kuhn A, Landmann A. The classification and diagnosis of cutaneous lupus erythematosus. *Journal of Autoimmunity*. 2014 02; 48-49: 14-19. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2014.01.021>
6. Fadhel SD, Silva ACD. Lupus Erythematosus, Dermatomyositis and Systemic Sclerosis: Assessment and Differentials from A Dermatologic Point of View. *Lupus Erythematosus, Dermatomyositis and Systemic Sclerosis: Assessment and Differentials from A Dermatologic Point of View*. Enliven: clinical dermatology

- [Internet]. 2018 [citado 2019 Mar 18]; 4(1): 002. Disponible en:https://www.researchgate.net/publication/326804551_Lupus_Erythematosus_Dermatomyositis_and_Systemic_Sclerosis_Assessment_and_Differentials_from_A_Dermatologic_Point_of_View
7. Kuhn A, Bonsmann G, Anders H, Herzer P, Tenbrock K, Schneider M. The Diagnosis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *Deutsches Aerzteblatt Online*. 2015 06 19; 112(25): 423-432. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2015.0423>
 8. Kuhn A, Landmann A, Bonsmann G. The skin in autoimmune diseases - Unmet needs. *Autoimmunity Reviews*. 2016 Oct; 15(10): 948-954. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2016.07.013>
 9. Stannard JN, Kahlenberg JM. Cutaneous lupus erythematosus. *Current Opinion in Rheumatology*. 2016 09; 28(5) :453-459. <https://doi.org/10.1097/bor.0000000000000308>
 10. Okon L, Werth V. Cutaneous lupus erythematosus: Diagnosis and treatment. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2013 06; 27(3): 391-404. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2013.07.008>
 11. Tiao J, Feng R, Carr K, Okawa J, Werth VP. Using the American College of Rheumatology (ACR) and Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) criteria to determine the diagnosis of systemic lupus erythematosus (SLE) in patients with subacute cutaneous lupus erythematosus (SCLE). *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016 05; 74(5): 862-869. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.12.029>
 12. Inês L, Silva C, Galindo M, López-Longo FJ, Terroso G, Romão VC, Rúa-Figueroa I, et al. Classification of Systemic Lupus Erythematosus: Systemic Lupus International Collaborating Clinics Versus American College of Rheumatology Criteria. A Comparative Study of 2,055 Patients From a Real-Life, International Systemic Lupus Erythematosus Cohort. *Arthritis Care & Research*. 2015 07 26; 67(8) :1180-1185. <https://doi.org/10.1002/acr.22539>
 13. Yeoh S, Dias SS, Isenberg DA. Advances in systemic lupus erythematosus. *Medicine*. 2018 02; 46(2): 84-92. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2017.11.010>
 14. Muro Y, Sugiura K, Akiyama M. Cutaneous Manifestations in Dermatomyositis: Key Clinical and Serological Features - a Comprehensive Review. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2015 06 23; 51(3): 293-302. <https://doi.org/10.1007/s12016-015-8496-5>
 15. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *The Lancet*. 2017 Oct; 390(10103): 1685-1699. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)30933-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)30933-9)
 16. Pearson DR, Werth VP, Pappas-Taffer L. Systemic sclerosis: Current concepts of skin and systemic manifestations. *Clinics in Dermatology*. 2018 07; 36(4): 459-474. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2018.04.004>
 17. Guiducci S, Bellando-Randone S, Matucci-Cerinic M. A New Way of Thinking about Systemic Sclerosis: The Opportunity for a Very Early Diagnosis. *Israel Medical Association Journal* [Internet]. 2016 [citado 2019 Mar 22]; 18(3-4), 141-143. Disponible en:<https://www.ima.org.il/FilesUpload/IMAJ/0/193/96902.pdf>
 18. Bellando-Randone S, Matucci-Cerinic M. Very Early Systemic Sclerosis and Pre-systemic Sclerosis: Definition, Recognition, Clinical Relevance and Future Directions. *Current Rheumatology Reports*. 2017 09 18; 19: 65. <https://doi.org/10.1007/s11926-017-0684-2>

Síndrome de DRESS: abordaje diagnóstico y terapéutico

DRESS syndrome: diagnostic and therapeutic approach



¹Dr. Marco Tulio Gómez Cerdas

Clínica Carlos Duran Cartin, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0002-5329-3359>

²Dra. Tatiana María Corrales Morales

Hospital Metropolitano, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0003-3727-9968>

³Dr. Oscar Ugalde Jiménez

Consulthealth, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0002-2150-4967>

RECIBIDO

CORREGIDO

ACEPTADO

25/03/2019

05/04/2019

27/04/2019

RESUMEN

Los medicamentos son elementos que mejoran nuestra calidad de vida de diferentes maneras. Sin embargo, con el uso de los medicamentos podemos tener efectos secundarios relacionados con la interacción entre medicamento-medicamento, medicamentos-alimentos, medicamentos-suplementos, drogas-enfermedades, y por último medicamentos y el cuerpo humano. El síndrome de reacción eosinofílica medicamentosa y síntomas sistémicos es una toxicodermia grave, infrecuente y potencialmente mortal. La cronología abarca un intervalo de tiempo largo entre la toma del medicamento y la aparición de los primeros síntomas (2-8 semanas). Su fisiopatología no está totalmente dilucidada. Intervienen una respuesta inmunitaria contra el medicamento o sus metabolitos en un contexto de susceptibilidad genética (expresada por la asociación a algunos antígenos leucocíticos humanos [HLA] y/o anomalías del metabolismo del medicamento) y una reactivación de virus del grupo herpes (virus herpes humano 6 [VHH-6], VHH-7, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus), con una respuesta inmunitaria linfocítica T dirigida contra estos virus. El diagnóstico de este síndrome se confirma con criterios diagnósticos clínicos y paraclínicos. El tratamiento no está bien estandarizado, pero se basa en la interrupción del presunto medicamento implicado y en una corticoterapia.

PALABRAS CLAVE: síndrome de hipersensibilidad a medicamentos; efectos colaterales y reacciones adversas relacionados con

¹Médico general, graduado de la Universidad de Iberoamérica (UNIBE).

Código médico: 15082
mgc11@hotmail.com.

²Médico general, graduado de la Universidad de Iberoamérica (UNIBE).

Código médico: 14717
tatianacorralesm@gmail.com

³Médico general, graduado de la Universidad de Iberoamérica (UNIBE).

Código médico: 14727
oscaruj90@gmail.com

medicamentos; anticonvulsivantes; eosinofilia.

ABSTRACT

Medications are elements that improve our quality of life in different ways. However, with the use of medications we can have side effects related to the interaction between medication-medication, medication-food, medication-supplements, drugs-diseases, and finally drugs and the human body. The eosinophilic drug reaction syndrome and systemic symptoms, is a serious infrequent and potentially fatal toxicoderma. The chronology covers a long-time interval between the intake of the medication and the appearance of the first symptoms (2-8 weeks). Its pathophysiology is not fully elucidated. An immune response is involved against the drug or its metabolites in a context of genetic susceptibility (expressed by the association of some human leukocyte antigens [HLA] and / or metabolism abnormalities of the drug) and a reactivation of herpes virus (human herpes virus) 6 [VHH-6], VHH-7, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus), with a T lymphocyte immune response directed against these viruses. The diagnosis of this syndrome is confirmed by clinical and paraclinical diagnostic criteria. The treatment is not well standardized, but it is based on the interruption of the presumed medication involved and on corticosteroid therapy.

KEYWORDS: drug hypersensitivity syndrome; drug-related side effects and adverse reactions; anticonvulsants; eosinophilia.

INTRODUCCIÓN

Los medicamentos son elementos que mejoran nuestra calidad de vida de diferentes maneras. Entre sus beneficios se encuentran brindar analgesia, mantener una armonía en las funciones de nuestros órganos y sistemas tales como el caso de la hipertensión arterial, diabetes mellitus, epilepsia, entre otros. Sin embargo, el uso de los medicamentos no está exento de problemas, podemos tener efectos secundarios relacionados con la interacción entre medicamento-medicamento, medicamentos-alimentos, medicamentos - suplementos, drogas - enfermedades, y por último medicamentos y el cuerpo humano. Los efectos secundarios, son efectos no deseados causados por los

medicamentos que pueden ser leves (en su mayoría) así como severas (efectos sistémicos). Un tipo de efecto secundario de los medicamentos son las alergias y las reacciones en la piel, como urticaria y erupciones cutáneas (1).

El síndrome de reacción eosinofílica medicamentosa y síntomas sistémicos o síndrome de DRESS (acrónimo del inglés Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) o como es conocida en territorio oriental síndrome de hipersensibilidad inducida por fármacos (acrónimo del inglés Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome DIHS), es una toxicodermia grave, infrecuente y potencialmente mortal. La gravedad está relacionada con la aparición de manifestaciones sistémicas que pueden evolucionar hacia un cuadro



de insuficiencia multiorgánica, con el agravante de que puede seguir evolucionando aun después de haber sido suspendida la toma del medicamento causal (2,3,4,5).

Comparado con las toxicodermias clásicas, este síndrome tiene características muy específicas, en particular cronológicas, con una evolución prolongada entre la toma del medicamento y las primeras manifestaciones clínicas (2).

El objetivo de la presente revisión es promover el conocimiento de este cuadro sindrómico, aunque es poco frecuente, es necesario un rápido reconocimiento por parte del personal médico por su gran gama de afectaciones, y para esto es necesario instruir sobre las principales características epidemiológicas, fisiopatológicas y criterios clínicos para facilitar al profesional a la sospecha diagnóstica, además podrá encontrar el adecuado abordaje terapéutico que rige actualmente.

ANTECEDENTES

El primer caso de síndrome de DRESS fue descrito en 1938 por Merritt y Putnam, en relación con las primeras administraciones de fenitoína como anticonvulsivante. En 1950, Chaiken y cols comunicaron un caso de erupción cutánea (dermatitis exfoliativa) febril con hepatitis en un paciente tratado con fenitoína y lo denominaron "Dilantin sensitivity". En 1959, Sidney Saltzstein et al describieron una erupción cutánea asociada a poliadenopatías como un pseudolinfoma, debido a las semejanzas clínicas e histológicas con los linfomas. Tiempo después se publicaron otros

casos con diversas denominaciones, en general relacionadas con el medicamento causal, por ejemplo: síndrome por alopurinol, síndrome de hipersensibilidad a la fenitoína, síndrome por dapsona, síndrome de hipersensibilidad, síndrome del hombre rojo o síndrome parecido a la mononucleosis. A partir del año 1996 se adoptó de forma definitiva el acrónimo DRESS propuesto por Jean-Claude Roujeau. La palabra rush, sugerida inicialmente para la R en el acrónimo, ha sido sustituida por reacción para incluir aquellos DRESS en los que la erupción cutánea no está en primer plano. Los autores japoneses siguen fieles a la denominación "síndrome de hipersensibilidad medicamentosa" con el acrónimo DIHS, mencionado previamente. (2,4,6,7).

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia del síndrome DRESS no se conoce realmente, pero se estima en 1/1.000-10.000 pacientes expuestos al medicamento desencadenante. Las reacciones adversas cutáneas medicamentosas afectan el 2,2 % de los pacientes hospitalizados que reciben algún tipo de tratamiento sistémico (2,4). En cuanto a las características demográficas de la población con síndrome de DRESS, la edad promedio reportada es de 40.7 ± 20.9 años de edad, 53% son hombres y 47% son mujeres (7).

En una revisión de la literatura realizada por Descamps et al, verificaron 131 publicaciones independientes que incluían 172 casos de síndrome de DRESS, encontrándose 44 fármacos

relacionados con el desarrollo de esta entidad. Entre los fármacos más comúnmente relacionados se encuentran la carbamazepina (27% de los casos), alopurinol (11-18%), dapsona (12%), lamotrigina (6%), fenobarbital (6%) y la fenitoína (4%) (2,7).

Se encontró similitud en los distintos artículos revisados respecto a la información relacionada con la mortalidad, reportándose una prevalencia de aproximadamente 10-20%, asociándose con un compromiso orgánico, siendo los más frecuentes: insuficiencia hepática, insuficiencia respiratoria por neumonitis intersticial y falla renal. En los pacientes con hepatitis grave e ictericia la mortalidad aumenta 12-50% (4,5,8,9,10).

En general, la evolución del síndrome DRESS suele ser favorable tras la interrupción del medicamento causal durante al menos 2 semanas, pero esta evolución puede estar marcada por reactivaciones y prolongarse por varios meses complicándose con la aparición de manifestaciones autoinmunitarias (2,4).

FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología del síndrome de DRESS no está del todo claro. Sin embargo, se han implicado diferentes mecanismos o hipótesis en el desarrollo de este síndrome. A continuación, se describen las principales hipótesis sobre esta patología:

1) Farmacogenética

Deficiencia genética de enzimas desintoxicantes que conduce a la acumulación de metabolitos de fármacos que se unen a macromoléculas celulares

que causan la muerte celular o inducen la respuesta inmunológica secundaria. La acumulación de estos metabolitos sería producto de una alteración, determinada genéticamente, de los mecanismos de desactivación enzimática. Esto podría explicar factores de susceptibilidad genética como, por ejemplo, un riesgo superior en personas de raza negra. Los medicamentos inductores de síndrome de DRESS más estudiados son los anticonvulsivantes metabolizados por el citocromo P450: un defecto de desactivación por el epóxido hidroxilasa o el glutatión transferasa puede conducir a la producción de metabolitos reactivos. Estos metabolitos pueden modificarse o unirse a proteínas celulares e inducir una respuesta inmunitaria. Otro modelo es el formado por las sulfamidias, grandes inductoras de síndrome de DRESS cuyo fenotipo N-acetilador el cual se asocia a un riesgo más elevado de desarrollar este síndrome. Además, se cree que la activación eosinofílica, así como la activación de la cascada inflamatoria, puede ser inducida por la interleucina-5, la cual es liberada por células T específicas contra el medicamento (2,4,6,9,10).

2) Asociación con reactivaciones virales

La inmunosupresión se observa frecuentemente en el síndrome de DRESS. Los estudios han demostrado una disminución en los recuentos de linfocitos B totales y los niveles de inmunoglobulina en suero, incluyendo el inicio de IgG, IgA e IgM, lo que demuestra una supresión inmune que puede contribuir a la reactivación frecuente del grupo del herpes virus. En el momento de la reactivación viral, se

favorecen las células T CD8 circulantes. Las células T reguladoras inicialmente aumentan en número en la circulación y en la piel, pero disminuyen en paralelo con el deterioro funcional de diferentes órganos y sistemas. La inflamación cutánea observada en las erupciones del síndrome de DRESS también puede contribuir a la inmunosupresión (6).

En los últimos años se ha demostrado que la mayoría de las manifestaciones sistémicas del síndrome de DRESS eran secundarias a la reactivación de virus del grupo herpes humano (VHH) y a la respuesta inmunitaria del huésped contra estos virus. Descamps y Rager, fueron los primeros en comunicar la responsabilidad de esta reactivación del virus herpes humano-6 (VHH-6) en una paciente de origen laosiano afectada por un síndrome de DRESS por fenobarbital complicado con un síndrome de hemofagocitosis. Esta asociación se ha confirmado luego en numerosas publicaciones de casos clínicos y series de pacientes (2,8).

Autores japoneses han incluido a la reactivación del VHH-6 en sus criterios diagnósticos para el síndrome de DRESS, o como se le conoce en Japón como DIHS. De forma paralela, se ha confirmado que otros tipos de virus como el virus del herpes VHH-7, virus de Epstein-Barr (VEB) y citomegalovirus (CMV) podrían reactivarse y estar implicados en las manifestaciones sistémicas de los episodios evolutivos del síndrome de DRESS. Por lo tanto, se han propuesto dos situaciones: una respuesta inmunitaria dirigida contra el medicamento, con una reactivación viral secundaria a una «tormenta citocínica», o una reactivación viral precoz que

explica la mayoría de las manifestaciones del síndrome de DRESS (4,8,9,10).

En Francia se efectuó un amplio trabajo prospectivo de 40 casos de síndrome de DRESS para estudiar el nexo entre los medicamentos, las reactivaciones virales y la respuesta inmunitaria. En el plano virológico, pudo confirmarse que las reactivaciones de estos virus del herpes ocurrían de forma precoz durante los primeros días de la hospitalización por el síndrome de DRESS y luego de forma secuencial durante los episodios evolutivos. En el plano inmunológico, se ha demostrado que la respuesta inmunitaria linfocítica T, conocida como de tipo TH1, se dirigía principalmente contra los antígenos virales.

Esto se ha estudiado mediante la secuenciación de la cadena V β del receptor T con la técnica de inmunoscopia y por estudios de tetrámeros cargados con péptidos virales. Estos trabajos han podido demostrar que los linfocitos T CD8+ fuertemente productores de factor de necrosis tumoral (TNF) alfa, interferón (IFN) gamma e interleucina 2 (IL-2) estaban presentes en la sangre y en los tejidos afectados (hígado, piel, pulmón) y dirigidos contra los péptidos del VEB (4,9,10).

Las secuencias de las cadenas V β del receptor T tenían, además, fuertes homologías con las secuencias señaladas en las respuestas linfocíticas durante la infección por el VEB. Estos trabajos tuvieron que haber sido efectuados con el VEB y no con el virus VHH-6 porque todavía no se conocían el repertorio y la secuencia de las cadenas V β en la infección VHH-6, como

tampoco los epítomos virales implicados. Estos resultados explican por qué el cuadro clínico del síndrome de DRESS es finalmente equivalente al de grandes reactivaciones virales como las observadas en situaciones de inmunodepresión (trasplante de órganos, pacientes en unidades de cuidados intensivos, pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH]), a menudo con un síndrome mononucleósico inaugural, que además pueden ser considerados erróneamente como síndromes de DRESS (2).

El virus VHH-6 es el prototipo del virus presente como una forma latente con capacidad de reactivarse, en particular en una situación de inmunodepresión. Se describen dos variantes, VHH-6A y VHH-6B, que tienen el 90% de homología de secuencias.

Más del 95% de la población está infectada por este virus y posee anticuerpos contra él. Por lo general, se transmite en la infancia, entre los 6-15 meses, por gotitas de saliva. La infección por el VHH-6 es responsable del 20% de los episodios febriles a los 6-12 meses. El virus es responsable del exantema súbito, con una incubación de 1-2 semanas y manifestaciones digestivas, rinofaríngeas, respiratorias y episodios epilépticos. Puede ser responsable de manifestaciones graves (como las observadas en el síndrome DRESS): hepatitis, meningoencefalitis, neumopatía, síndrome de hemofagocitosis, etc (2).

La variante VHH-6B es la más frecuentemente implicada en estas manifestaciones graves. La variante VHH-6A tiene un tropismo más neurológico. Estas infecciones graves se observan principalmente en el paciente

inmunodeprimido. La participación de este virus se considera en la reacción injerto contra huésped, la epilepsia, el síndrome de fatiga crónica, la esclerosis múltiple y la enfermedad de Hodgkin (2). El patrón de la reactivación de los herpes virus es similar al observado en la enfermedad de injerto contra huésped (EICH), lo que sugiere que el síndrome de DRESS puede parecerse a la EICH debido a que las células T antivirales pueden reaccionar de forma cruzada con el medicamento y no solo surgen de la expansión oligoclonal de las células T específicas contra dicho medicamento (4,9,10).

El receptor de este virus (CD46) está en la superficie de numerosas células, lo que explica la posibilidad de infectar diversos órganos (piel, hígado, cerebro, intestino, pulmón, etc.), pero la infección latente se establece sobre todo en los linfocitos T, donde el genoma viral persiste en su forma episómica. Recientemente, se ha demostrado la posibilidad de este virus de integrarse al genoma celular. Así, en el 1-3% de la población se observa una integración cromosómica del virus VHH-6, presente en todas las células del organismo y transmitido de generación en generación. Esto probablemente sea consecutivo a una integración al ácido desoxirribonucleico (ADN) genómico de las células germinales durante la evolución. Es, por tanto, un virus no transcrito, pero la búsqueda de ADN viral por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en sangre total puede hacer sospechar, de manera equivocada, una fuerte viremia con más de 1 millón de copias por mililitro de sangre.

El diagnóstico de integración cromosómica puede confirmarse

fácilmente por la presencia del genoma viral en los folículos pilosos. Las consecuencias de esta integración viral y los factores que pueden favorecer la reactivación de este virus integrado se encuentran en estudio (2).

Descamps y Rager, han emitido la hipótesis de una acción directa de algunos medicamentos sobre la reactivación y la replicación viral. Han podido demostrar in vitro la capacidad de algunos medicamentos implicados en el síndrome de DRESS (valproato de sodio, carbamazepina, amoxicilina) para aumentar la replicación del virus VHH-6. Después de la incubación de una estirpe celular linfocítica T infectada por el virus VHH-6, la replicación de VHH-6 aumentaba en presencia del fármaco con una concentración correspondiente a las dosis «terapéuticas». Esta acción original se ha confirmado en otro modelo de estudio con las estirpes linfocíticas B establecidas a partir de linfocitos de pacientes que presentaron este síndrome (2).

En presencia de los medicamentos imputables para el síndrome de DRESS, la producción del virus VEB estaba aumentada. Puede considerarse entonces como un modelo para estudiar la posible relación entre la toma de un medicamento y la reactivación de estos virus. Desde hace muchos años se conoce la situación particular de las erupciones por amoxicilina o ampicilina en la mononucleosis infecciosa, además se ha demostrado in vitro que la amoxicilina aumentaba la replicación de los virus VHH-6 y VEB (2).

La publicación por autores japoneses del caso de un paciente que había desarrollado una erupción en el

transcurso de una infección por VEB aporta argumentos a favor de esta hipótesis: la reanudación de la amoxicilina cada vez que se resolvía la erupción inducía un aumento de la viremia por VEB y una nueva erupción. El mecanismo de esta acción directa medicamento-virus se desconoce (2).

La mayoría de los medicamentos asociados al síndrome de DRESS (salazopirina, minociclina, alopurinol, etc.) son conocidos por tener propiedades inmunomoduladoras. La administración prolongada de estos tratamientos podría tener una acción inmunosupresora que favorece las reacciones virales.

Se sabe que los antiepilépticos pueden, de forma independiente para este síndrome, originar hipogammaglobulinemia. Así, en los pacientes afectados por esta patología, la hipogammaglobulinemia es más frecuente que en los hospitalizados por una eritrodermia. Estos medicamentos también podrían actuar de forma directa en el ADN viral o celular sobre los fenómenos de silenciamiento, en particular de los promotores virales. Se detallan dos mecanismos principales de control epigenético: los fenómenos de metilación y la acetilación de histonas. El valproato de sodio es conocido por ser inhibidor de las histonas deacetilasas. Esta propiedad podría favorecer una reactivación de los virus presentes en forma latente.

En esta hipótesis, una integración cromosómica del virus VHH-6 podría ser un factor de riesgo para el desarrollo de una reactivación viral. Esta hipótesis se encuentra en estudio (2).

3) Asociación genética entre el antígeno leucocitario humano (HLA) y la reacción de hipersensibilidad a fármacos

El factor o los factores de susceptibilidad inmunogenética con riesgo de síndrome de DRESS no son bien conocidos. La primera pista vincula el medicamento con el complejo principal de histocompatibilidad HLA. En los datos clásicos sobre la fisiopatología de las toxicodermias, se señala una respuesta linfocítica T inducida por el medicamento (o sus metabolitos) tras la presentación por el complejo principal de histocompatibilidad (HLA) de las células presentadoras de antígeno. Según la reactividad química, los medicamentos se clasifican en haptenos, si pueden fijarse de forma directa a una proteína sin modificación previa, o en prohaptenos, si no son reactivos y necesitan metabolización. La mayoría de los medicamentos son prohaptenos. Esto explica los numerosos trabajos dirigidos a encontrar un polimorfismo genético en las vías de desactivación de los medicamentos y el síndrome de DRESS. Para explicar las diversas situaciones se consideran cuatro modelos de presentación (2,4,9,10):

- El hapteno se presenta unido de forma covalente al péptido presentado por las moléculas HLA.
- Las uniones del hapteno son de tipo no covalente de manera independiente de los péptidos que se encuentran en la hendidura de unión de las moléculas HLA.
- El tercer modo de presentación explica que los medicamentos o sus metabolitos no tienen la

capacidad de establecer uniones covalentes; se trata del concepto de interacción farmacológica (IF), en el que el hapteno se une directamente al receptor de los linfocitos T.

- La unión del hapteno se produce en las hendiduras de las moléculas HLA y modifica el péptido presentado por el HLA. Datos recientes están a favor de este cuarto modo de presentación.

El síndrome DRESS se ha asociado a algunos HLA en algunos grupos étnicos y en algunos medicamentos. Así, el HLA B*5801 se asocia a los DRESS por alopurinol en la etnia china Han, pero esta asociación no se observa en los japoneses. Asimismo, el HLA B*5701 se asocia a los DRESS por abacavir en pacientes de raza blanca, y su búsqueda se sugiere en la evaluación preterapéutica. Los datos más interesantes se refieren, sin embargo, a la demostración, a partir del modelo de los DRESS por abacavir asociados al HLA B*5701, de una unión directa entre el abacavir y esta molécula. Estudios moleculares y cristalográficos han demostrado uniones no covalentes del abacavir con el HLA B*5701 en la hendidura de unión próxima a la serina-116. Esta unión favorece una respuesta linfocítica T CD8+ propia de algunos antígenos (péptido VTDDIQVKV), mayor que con este péptido solo. Así, la presencia del abacavir modifica el repertorio de los péptidos presentes, entre éstos los péptidos propios, alterando los mecanismos de tolerancia. Entonces se vuelven capaces de inducir una respuesta linfocítica T citotóxica y producir manifestaciones de

autoinmunidad. Es interesante señalar que este mismo HLA B*5701 también se asocia al riesgo de desarrollar hepatitis de hipersensibilidad medicamentosa por flucoxacilina. Sin embargo, no todos los pacientes con HLA B*5701 desarrollan un síndrome DRESS por abacavir o una hepatitis medicamentosa por flucoxacilina, lo que habla a favor de la intervención de otros factores. También se ha demostrado que los alelos HLA-DR3 y HLA-DQ2 se asocian a una mayor frecuencia del síndrome DRESS inducido por carbamazepina (2,6,8).

DIAGNÓSTICO

La presentación clínica del síndrome de DRESS suele comenzar entre la segunda y la octava semana a partir del contacto con el medicamento responsable e inicia con fiebre (64%), adenopatías (56%) y manifestaciones cutáneas de presentación variada entre las que se encuentran: eritrodermia, dermatitis exfoliativa, pustulosis, entre otras (7,10).

La involucración de órganos internos ocurre en 88 % de los pacientes, de estos: el 94 % presenta afección hepática, manifestada como elevación de las transaminasas en 59% y hepatomegalia en 12% de los pacientes. También pueden presentar colestasis o hepatitis fulminante. El 8% presenta afección renal, ya sea nefropatía tubulointersticial con elevación de creatinina, hematuria microscópica, proteinuria e insuficiencia renal aguda.

El 5% presenta afección pulmonar, el 2% afección del sistema nervioso central (SNC) y el 2% afección cardíaca, que puede ser pericarditis o miocarditis. La

afección pulmonar consiste en neumonitis eosinofílica, caracterizada por disnea, tos seca y broncoespasmo; en la radiografía de tórax se pueden observar infiltrados simétricos bilaterales y en el lavado broncoalveolar, linfocitos y eosinofilia (7). Otros tipos de afección a un órgano interno incluyen artritis, miositis, pancreatitis, meningoencefalitis, alteraciones tiroideas (hipotiroidismo transitorio, tiroiditis) y síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética. En cuanto a anomalías hematológicas, 66% de los pacientes presenta hipereosinofilia, con cuentas absolutas de eosinófilos promedio de 3.5 a 4.1 10⁹/L, y 27% presenta linfocitos atípicos. Otras anomalías hematológicas descritas incluyen linfopenia (51.9%), linfocitosis atípica (18.5%) y trombocitopenia (3.7%) (7,10). La confirmación del diagnóstico de Síndrome DRESS debe realizarse teniendo en cuenta los diversos criterios diagnósticos (criterios de Bocquet, RegiSCAR [acrónimo del inglés Severe Cutaneous Adverse Reaction: reacciones adversas cutáneas de carácter grave] y J-SCAR), con base en los hallazgos clínicos y paraclínicos. Los criterios de Bocquet fueron propuestos originalmente como criterios absolutos para el diagnóstico de Síndrome DRESS, previos a la aparición de los criterios RegiSCAR formulados por el Registro Europeo de Reacciones cutáneas adversas severas, los cuales expanden a siete los criterios de inclusión.

Por otro lado, en los últimos años se han propuesto los criterios J-SCAR por el Comité Japonés de Búsqueda de Reacciones Cutáneas Adversas Severas los cuales incluyen el rol del virus herpes

TABLA 1. Criterios diagnósticos para el síndrome de DRESS		
Criterios de Bouquet, Bagot y Rousseau. ¹	Criterios SCAR-J's. ²	Criterios del Grupo RegiSCAR. ³
<ul style="list-style-type: none"> • Erupción inducida por drogas • Anomalías hematológicas (eosinofilia 1.500 / mm³ y presencia de linfocitos atípicos) • Sistemas involucrados: <ul style="list-style-type: none"> - Linfadenopatía (> 2cm de diámetro) - Hepatitis (aumento de las transaminasas al menos el doble del valor normal) - Nefritis intersticial - Neumonitis - Carditis 	<ul style="list-style-type: none"> • Erupción maculopapular desarrollada tres semanas después del inicio de la terapia con medicamentos • Hallazgos clínicos persistentes tras la retirada del fármaco • Fiebre (> 38 oC) • Anomalías hepáticas (ALT> 100U / L) • Anomalías de los leucocitos (al menos uno de los siguientes) <ul style="list-style-type: none"> - leucocitosis (> 11,000 / mm³) - linfocitos atípicos (> 5%) - Eosinofilia (> 1,500 / mm³) • Reactivación HHV-6 • Linfadenopatía 	<ul style="list-style-type: none"> • Hospitalización • Sospecha de reacción al fármaco • Fiebre (> 38.5oC) • Linfadenopatía (> 2 sitios,> 1 cm) • Linfocitos atípicos • Eosinofilia <ul style="list-style-type: none"> - 700-1,499 o 10-19.9 - > 1,500 o> 20% • Rash <ul style="list-style-type: none"> - Se extiende más del 50%. - Al menos 2 de: edema, infiltración y descamación púrpura. - DRESS sugiriendo biopsia. • Afectación de órganos internos. <ul style="list-style-type: none"> - uno - 2 de más • Resolución en más de 15 días. • Al menos 3 investigaciones biológicas negativas y exclusión de diagnósticos alternativos.
<p>1. El diagnóstico se establece cuando existen al menos tres criterios. 2. El diagnóstico se establece con siete criterios (típicos) o al menos los primeros cinco criterios (atípicos). 3. Puntuación final: <2 no hay DRESS; 2-3 si es posible; 4-5 caso probable,> 5 caso definitivo.</p>		
<p>Fuente. Traducida del artículo Prevalence of DRESS Syndrome, 2014 (8)</p>		

humano tipo 6 y permiten clasificar el Síndrome DRESS dentro de presentación típica o atípica (4,11,12). Ver **TABLA 1**.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Dentro de los diagnósticos diferenciales del síndrome de DRESS se debe considerar otras reacciones cutáneas medicamentosas potencialmente letales como el Síndrome de Stevens-Johnson (SJS), Necrolisis Epidermica Tóxica (NET), pustulosis exantemica generalizada (PEGA) y Eritrodermia (Dermatitis exfoliativa), primoinfección o reactivación viral, enfermedades del tejido conectivo, enfermedad de Still,

enfermedad de Kawasaki, hemopatía, infecciones bacterianas o infecciones virales (Parvovirus B19, Parvovirus 6, Mononucleosis infecciosa, escarlatina, Sarampión, VHS, HIV, virus de hepatitis A y B, enterovirus, entre otros), síndrome hipereosinofílico idiopático, leucemia, linfoma angioinmunoblástico de células T, síndrome de Sézary y lupus cutáneo eritematoso agudo (1,2,3,4,8,13,14).

ABORDAJE TERAPÉUTICO

Las medidas más importantes en la terapia del síndrome de DRESS son el reconocimiento temprano y la suspensión del fármaco sospechoso, ya que su retiro tardío está asociado a una pobre

recuperación. El tratamiento sintomático se realiza mediante la administración de medicamentos antipiréticos y esteroides tópicos, además de la inclusión del soporte hidroelectrolítico (10,15,16).

La administración de esteroides sistémicos es la terapia recomendada para síndrome DRESS y la que mejores resultados clínicos y de laboratorio proporciona. El tratamiento con esteroides sistémicos debe comenzar con un mínimo de 1.0 mg/kg/día de prednisona o su equivalente y reducir gradualmente durante 3-6 meses después de la estabilización clínica y así evitar recaídas (2,4,10,17).

En los casos en que no hay mejoría o exacerbación de los síntomas con corticosteroides orales o compromiso visceral significativo, los pacientes pueden ser tratados con metilprednisolona por vía intravenosa. Se puede administrar un ciclo de metilprednisolona pulsada, 30 mg / kg por vía intravenosa durante 3 días. Se han notificado síntomas cutáneos y sistémicos significativos después de una retirada accidental o una rápida reducción de la dosis de corticosteroides. Aunque la terapia con esteroides es generalmente efectiva en el contexto agudo, su efecto en el curso de la enfermedad a largo plazo es desconocido. Durante el tiempo, que se reciba el tratamiento con esteroides se recomienda el conteo completo de células sanguíneas, las pruebas de función hepática, valoración de los ganglios linfáticos y otras pruebas de laboratorio específicas para el organismo deben controlarse cuidadosamente para detectar una posible recaída, y las dosis

de esteroides deben ajustarse en consecuencia (7).

Se han propuesto otros tratamientos (inmunosupresores como la ciclosporina, plasmaféresis, ciclofosfamida, ciclosporina, interferones, micofenolato y rituximab) pueden ser potencialmente beneficiosas tal como lo demuestra un caso reportado por Zuliani et al., donde un síndrome de DRESS secundario al uso de vancomicina que no respondió a terapia con esteroides, fue tratado de manera exitosa con la administración de ciclosporina durante cinco días. Asimismo, Laban et al. informaron un caso de DRESS corticorresistente asociado a nefritis intersticial aguda que se trató exitosamente con 6 meses de ciclofosfamida oral (2.4,10).

También se ha propuesto a la N-acetilcisteína en dosis altas, precursor de glutatión, que es una molécula implicada en la vía de desintoxicación de varios medicamentos y ofrece un efecto inmunomodulador por la inhibición de citoquinas inflamatorias y la expresión de ICAM-1 en queratinocitos, que se ha utilizado especialmente en el síndrome de DRESS inducido por anticonvulsivantes, el cual puede ayudar en la desintoxicación de la droga; sin embargo, no existen ensayos clínicos que confirmen su eficacia. Medicamentos antivirales, como el valganciclovir, pueden ser útiles para prevenir o reducir al mínimo las complicaciones relacionadas con la reactivación del HHV-6 (8,10).

En la literatura se reporta el uso de inmunoglobulinas cuando la terapia con corticosteroides no responde; sin embargo, Joly et al. no encuentran ningún beneficio con esta terapia, sino

que, por el contrario, registraron la presencia de severos efectos adversos (10).

Recientemente, Leman et al. describieron un tratamiento exitoso de un caso de DRESS con un inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) que contiene carbonato de litio. Sin embargo, este es el único informe sobre el tratamiento con DRESS con un inhibidor de TNF- α , por lo que se requieren estudios clínicos adicionales (18).

CONCLUSIÓN

El síndrome de DRESS es una entidad toxicodérmica grave de tipo idiosincrático caracterizado por fiebre, eosinofilia marcada, linfadenopatías o incluso puede evolucionar a una afección sistémica. La patología está determinada por la hipersensibilidad cutánea asociada a múltiples fármacos, y al ser un cuadro sindrómico con presentación variable es fundamental realizar una detallada historia clínica, examen físico e historia farmacológica completa.

Es de suma importancia tener conocimiento del síndrome de DRESS en nuestra práctica clínica, debido a que existen factores que pueden aumentar la exacerbación de esta patología como lo es la automedicación. Con este reporte, el profesional médico podrá complementar la sospecha clínica con los criterios diagnósticos actuales con el fin de definir el cuadro sindrómico y así brindar un abordaje terapéutico adecuado, de forma temprana, y evitar la aparición de complicaciones más severas.

Se espera que con este reporte se logre comunicar a la población en general la importancia de recordar e informar al profesional en salud sobre los medicamentos que son previamente utilizados, esto con el fin de contribuir con la sospecha diagnóstica de este cuadro sindrómico.

Por último, recomendamos a todo el personal de salud en enfatizar el reporte de efectos secundarios o reacciones alérgicas con el uso de cualquier fármaco para que así sean notificados a los distintos entes farmacéuticos y posteriormente documentados en la literatura en salud.

REFERENCIAS

1. Wu S. Síndrome de DRESS y Síndrome de Steven Johnson. Med. leg. Costa Rica. 2011 Marzo; 28(1): 65-69. Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152011000100008&lng=en
2. Descamps V, Rager S. Síndrome DRESS. EMC – Dermatología. 2016 Septiembre; 50(3): 1-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S1761-2896\(16\)79892-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1761-2896(16)79892-X)
3. Sosa A, Ordóñez M, Figueroa E. Síndrome de DRESS: presentación de caso y revisión de literatura. REV MED HONDUR. 2017; 85(3 y 4): 116-119. Disponible en: <http://www.bvs.hn/RMH/pdf/2017/pdf/Vol85-3-4-2017-12.pdf>
4. González A, Luque J, Yasnó D, Tibaduiza A, Chacón L. Síndrome Dress A propósito de un reporte de caso en el Hospital Militar Central. Neurociencias en Colombia. 2015 Diciembre; 22(4): 301-307 Disponible en: <http://www.acncx.org/images/revistas/pdf/diciembre2015.pdf>



5. García M, Valencia J. Síndrome de Dress: presentación de un caso clínico. Med U.P.B. 2016; 35(1): 47-51. <http://dx.doi.org/10.18566/medupb.v35n1.a07>
6. Husain Z, Reddy B, Schwartz R. DRESS syndrome Part I. Clinical perspectives. J AM ACAD DERMATOL. 2013 Mayo; 68(5): 693.e1–693.e14. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.01.033>
7. Muciño J, Díaz M, Briones CG, Guerrero A, Sandoval OI, Sáenz AG, Briones JC. Síndrome de DRESS. Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social. 2013; 51(3): 330-335. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=41731>
8. López E, Blancas L, Rodríguez K, Gaspar A, O'Farrill P, Amaya A, et al. Prevalence of DRESS Syndrome. Revista Alergia México. 2014; 61: 14-23. Disponible en: <http://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/16>
9. Krečić Z, Mijušković Z, Sekulović L. Dress Syndrome - A Case Report. Serbian Journal of Dermatology and Venereology 2016; 8(2): 95-100. <https://doi.org/10.1515/sjdv-2016-0009>
10. Londoño H, Guerra M, Hernández C, Hoyos D, Jiménez K. DRESS syndrome induced by anticonvulsants and fulminant hepatic failure. Rev. Fac. Med. 2017; 65(1): 165-168. <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v65n1.51919>
11. Fernández MM, Ramírez A, Guerrero I, López A. Síndrome DRESS. Dermatol Rev Mex. 2018 noviembre diciembre; 62(6): 522-528. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/derrevmex/rmd-2018/rmd186i.pdf>
12. Fernández de Córdova LR, Guzmán KA, Fernández de Córdova JC. Síndrome DRESS o reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos asociada con el consumo de fármacos antituberculosos. Revista Alergia México. 2015; 62(2): 149-156. Disponible en: <http://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/74/161>
13. Silva M, Ortiza E, Rojas MJ, Muñoz D. Síndrome de sensibilidad a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos en pediatría. Rev Chil Pediatr. 2017; 88(1): 158-163. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rchipe.2016.05.010>
14. Hay C, Shepard J, Hyle E, Duncan L. Case 23-2014: A 41-Year-Old Man with Fevers, Rash, Pancytopenia, and Abnormal Liver Function. N Engl J Med 2014; 371: 358-366. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1404140>
15. Da Silva S, Pereira M, Carneiro L, Borowiak D. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS syndrome). Rev Assoc Med Bras 2016; 62(3): 227-230. <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.62.03.227>
16. García M, Valencia J. Síndrome de Dress: presentación de un caso clínico. Med U.P.B. 2016; 35(1): 47-51. <http://dx.doi.org/10.18566/medupb.v35n1.a07>
17. Díaz V, Tirado A, Ponce R. Clinical, aetiological and therapeutic findings in Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) syndrome, four years experience in a third-level Mexican hospital. Rev Med Hosp Gen Méx. 2016; 79(2): 55-62. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hgmx.2015.08.004>
18. Watanabe H. Recent Advances in Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome/ Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms. Journal of Immunology Research. Marzo 2018; Article ID 5163129. <https://doi.org/10.1155/2018/5163129>

Nuevas estrategias farmacológicas para el tratamiento de cesación de tabaco

New pharmacological strategies for the treatment in smoking cessation



¹Dr. Kevin Leiva Gabriel

Investigador Independiente, San José Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0003-4563-3525>

²Dra. Valerie Quesada Vargas

Investigador Independiente, San José Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0001-6653-621X>

RECIBIDO

CORREGIDO

ACEPTADO

08/04/2019

20/04/2019

04/05/2019

RESUMEN

En la actualidad, el tabaquismo, continúa siendo la principal causa de enfermedades y muertes prevenibles a nivel mundial. El fumado al ser fisiológica y psicológicamente adictivo, persiste con tasas de éxito de abandono bajas. Como parte del proceso de cesado, la terapia farmacológica debe de ir estrictamente de la mano con la terapia conductual. La FDA ha aprobado tres fármacos de primera línea: la terapia de sustitución de nicotina (TSN), el Bupropión y la Vareniclina. Los inhaladores de nicotina han demostrado ser igual de eficaces que el resto de formas comerciales de TSN. El Bupropión, inicialmente comercializado como antidepresivo, mostró ser altamente efectivo en el cese del fumado, además de controlar la ganancia de peso durante el proceso. La Vareniclina es tratamiento de más alta eficacia, mostrando superioridad sobre la TSN y el Bupropión, debido a su efecto dual sobre receptores nicotínicos de acetilcolina.

PALABRAS CLAVE: reducción del hábito de fumar; formulaciones disuasorias del abuso; nicotina; bupropión; vareniclina.

ABSTRACT

Nowadays, smoking, remains the worldwide leading cause of death by preventable disease. As smoking is physiologically and psychologically addictive, the quitting success rates remain low. As part of the quitting process, the pharmacology therapy must go hand in hand with behavioral therapy. The FDA has approved three first-line drugs for smoking cessation: nicotine replacement therapy (NRT), bupropion and varenicline. Nicotine inhalers have been shown to be as effective as other commercial forms of nicotine replacement therapy. Bupropion, initially commercialize as an antidepressant, has shown to

¹Médico general, graduado de la Universidad de Costa Rica (UCR). Código médico: 15918
Kevin.leivagabriel@ucr.ac.cr

²Médico general, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR). Código médico: 15888
Vdqv240@hotmail.com



be highly effective in smoking cessation. This drug decreases the anxiety that patients experience when quitting smoking, in addition to control weight gain during the process. Varenicline is the treatment of higher efficacy, being superior than NRT and bupropion, due to its dual effect on nicotinic acetylcholine receptors.

KEYWORDS: smoking reduction; abuse - deterrent formulations; nicotine; bupropion; varenicline.

INTRODUCCIÓN

La importancia de la cesación de fumado mantiene su vigencia en la actualidad, ya que el fumado persiste como la principal causa de enfermedades y muertes prevenibles a nivel mundial (1), es el responsable de más de 6 millones de muertes anuales (2). Es considerado el factor de riesgo más importante en cuatro de las cinco principales causas de muerte: cardiopatía, cáncer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedades cerebrovasculares (1,2,3,4).

El impacto del fumado sobreviene a que, a nivel mundial, del 10% al 30% de todas las muertes por enfermedad cardiovascular son atribuibles a fumar cigarrillos. Fumar tabaco afecta de manera adversa todas las fases del proceso de la enfermedad aterotrombótica, incluyendo disfunción endotelial, desarrollo y desestabilización de la placa aterosclerótica, así como desequilibrio de factores antitrombóticos y protrombóticos que culminan en eventos cardiovasculares agudos (4).

Fumar es fisiológica y psicológicamente adictivo (1). El riesgo de adquirir dependencia en el hábito de fumar es similar al de la heroína y el consumo de alcohol (2). Esto se explica a que la nicotina, el componente psicoactivo

principal del humo del tabaco, produce diversos efectos neurofisiológicos, motivacionales y de comportamiento a través de las interacciones con los receptores nicotínicos de acetilcolina en el sistema nervioso central. Estudios en gemelos y personas adoptadas, han sugerido que la adicción a la nicotina está estrechamente relacionada con factores ambientales y genéticos, aunque son estos últimos los que desempeñan un papel determinante en la propensión para el desarrollo de la adicción (5).

La principal problemática incide en que, aproximadamente el 70% de los fumadores activos, indican que les gustaría dejar de fumar, no obstante, del 40% de los fumadores que hacen un intento de dejar de fumar cada año, sólo alrededor del 5% experimenta éxito a largo plazo (3 a 12 meses). La mayoría de los consumidores de tabaco persisten en el consumo durante muchos años y típicamente ciclan a través de múltiples períodos de remisión y recaída, antes de que logren la abstinencia a largo plazo (3). Incluso la mayoría no deja de fumar hasta que han desarrollado complicaciones relacionadas con el tabaquismo (4).

Sin embargo, se ha demostrado que dejar de fumar es beneficioso para la salud a cualquier edad y aquellos

fumadores de cigarrillos quienes renunciaron antes de los 35 años de edad tienen tasas de mortalidad similares a los que nunca fumaron (4).

Por lo tanto, los clínicos utilizan métodos para la cesación del fumado que incluyen: autoayuda, asesoramiento e intervenciones farmacológicas. La combinación de estos métodos (en especial asesoramiento e intervenciones farmacológicas) es más exitoso que la aplicación de cada uno por separado, aunque en la mayor parte de los casos son necesarios muchos intentos para obtener éxito (3).

Por todo lo antes mencionado, la finalidad de este artículo consiste en analizar los medicamentos de primera línea aprobados por Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) para la cesación del fumado, como lo son la terapia de sustitución de nicotina (TSN), Bupropión y Vareniclina. El objetivo principal es sintetizar las nuevas investigaciones con respecto a mecanismos de acción, efectividad, riesgo cardiovascular, beneficios, efectos secundarios y posología de estos fármacos, además de comparar estas características entre los mismos.

MÉTODOS Y MATERIALES

Para la elaboración de esta revisión, se utilizó bibliografía actualizadas y novedosas, de revistas con base científica, enfocándose en las últimas estrategias farmacológicas, probadas en estudios clínicos y aprobadas por la FDA para la cesación de fumado. Se tomó en cuenta el uso de bibliografía tanto en inglés como en español.

INHALADORES DE NICOTINA

La terapia de sustitución de nicotina (TSN) es una herramienta útil para la cesación del fumado, constituye uno de los medicamentos dentro de la línea farmacológica aprobados por la FDA, la cual debe además de complementarse de apoyo psicológico (4). La TSN se define como la administración de nicotina, por una vía alterna a la del consumo por cigarrillo, en una cantidad suficiente para disminuir los síntomas del síndrome de abstinencia, pero insuficientes para crear dependencia en el paciente (6).

Las formas comerciales de TSN son el chicle, parche transdérmico, spray nasal, inhaladores y tabletas. Todas han mostrado ser igualmente eficaces en ensayos clínicos (4). Según una revisión sistémica de Cochrane (7), se afirma que la TSN aumenta la tasa de cesación de fumado entre el 50% y 60% comparado con placebo.

Los inhaladores de nicotina están conformados por cartuchos que contienen 10mg de nicotina cada uno, que se coloca dentro de un cilindro de plástico hueco similar a un cigarro. Los cartuchos producen un vapor de nicotina que se calienta cuando el aire pasa a través de ellos. La absorción de la nicotina es en la mucosa oral, en lugar del sistema respiratorio (8). Cada cartucho contiene 80 puffs. La vía de administración es colocando el inhalador en la boca, no se debe inhalar hasta los pulmones. Se debe utilizar un cartucho cada 1 o 2 horas, máximo 16 al día. La terapia tiene una duración de aproximadamente 12 semanas (4).

Las versiones más recientes de los inhaladores producen un aumento en los



niveles venosos de nicotina más rápido que la goma de mascar, con niveles de nicotina sanguíneos menores a un tercio de los niveles de los cigarrillos convencionales (8).

Son varios los beneficios relacionados con el inhalador de nicotina, el principal es que el usuario puede controlar la dosis de nicotina utilizada, además simula el movimiento de mano boca que se realiza al fumar cigarrillos, además que se puede adicionar al parche para solventar la ansiedad situacional (4).

No se han documentado efectos adversos serios, sin embargo, 50% de los pacientes reportan irritación de boca y garganta, asimismo, de tos si se inhala muy profundamente. Además, las bebidas ácidas como el café disminuyen la absorción de la nicotina de la mucosa oral, por lo que se les recomienda a los usuarios utilizar el inhalador antes de consumir ese tipo de bebidas o evitarlas del todo (4).

BUPROPIÓN

Es un fármaco no nicotínico altamente eficaz para el tratamiento del tabaquismo, originalmente desarrollado y ampliamente utilizado como antidepresivo. Químicamente no está relacionado con los antidepresivos tricíclicos, los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina ni otros antidepresivos conocidos (9).

Este es un medicamento de primera línea aprobado por la FDA para la cesación del fumado. Según un metaanálisis realizado por Cochrane (10) se ha demostrado aumentar el éxito del abandono significativamente hasta el final del tratamiento, con una OR de 1,71

a 1.99 versus el placebo (95% IC 1.6-2.06). Otro estudio (9) que compara el uso de Bupropión de liberación sostenida versus placebo, demostró que a dosis diaria de 300mg, 44% de los pacientes desistieron del tabaco a las 7 semanas versus un 19% de los controles. Y esta diferencia se mantuvo sostenidamente a lo largo de 12 meses.

Se sabe que actúa a nivel del núcleo accumbens inhibiendo la recaptación neuronal de dopamina; neurotransmisor implicado en el mecanismo de recompensa y gratificación. Este mecanismo explicaría la reducción de la ansiedad que experimentan los fumadores cuando lo utilizan (4). También inhibe en menor extensión la recaptación de norepinefrina en el núcleo cerúleo consiguiendo una reducción significativa de la intensidad de los síntomas del síndrome de abstinencia a la nicotina (11).

La eficacia del Bupropión se encuentra relacionada con la dosis, la concentración plasmática media y la concentración sanguínea de sus metabolitos (12). Los fumadores que utilizan Bupropión a dosis de 100mg, 150mg ó 300mg diarios tienen 1.42, 1.69 y 2.84 veces respectivamente más probabilidades de dejar de fumar que aquellos que reciben placebo.

Al cesar el fumado, gran parte de fumadores, principalmente las mujeres, tienen a aumentar de peso entre 4 y 5kg en promedio (13) y en algunos casos aún más. Los mecanismos no se han dilucidado completamente, sin embargo, las investigaciones sugieren que es debido a la ausencia de nicotina, ya que esta actúa en los neurotransmisores del hipotálamo responsables de la regulación

del apetito y la saciedad. Este puede ser un factor influyente en la decisión de la cesación de fumado, principalmente para las mujeres (9). En estos casos, el Bupropión puede ser una herramienta importante, ya que se ha demostrado que retrasa la ganancia de peso durante el tratamiento (10).

Otra indicación corresponde a pacientes con antecedentes de depresión que deseen dejar de fumar, ya que se ha demostrado ser eficaz en ambos aspectos (9).

Los pacientes deben comenzar el tratamiento cuando aún se está fumando, una o dos semanas antes del día de cesación (9). Se inicia con un comprimido de liberación prolongada de 150 mg por tres días, en la mañana. Luego, BID, uno en la mañana y otras 8 horas después y se continúa con esta dosis de 6 a 12 semanas. Si es necesario, el tratamiento se puede prolongar más tiempo. Algunos pacientes pueden perder las ganas de fumar o reducir espontáneamente su consumo antes de la fecha de abandono (12).

Al ser una droga estimulante del sistema nervioso central el efecto secundario más frecuente es el son insomnio (30-40%), seguido por sequedad de boca (10%) y náuseas (3-5%), cefalea (3-17%), manifestaciones alérgicas cutáneas (2-14%) (10,12).

El principal efecto adverso grave son las crisis convulsivas, estas se dan con una incidencia del 0.1% (5), por lo tanto, este medicamento está contraindicado en pacientes epilépticos o antecedentes de trastornos convulsivos. Asimismo, no se utiliza en pacientes con diagnóstico previo o actual de bulimia o anorexia nerviosa, ni pacientes con historia de uso

inhibidores de la monoaminoxidasa en los 14 días previos (9).

El estudio CATS (Cardiovascular Safety of Varenicline, Bupropion, and Nicotine Patch in Smokers) (4) no encontró evidencia de efectos adversos negativos, ni aumento del riesgo cardiovascular en pacientes tratados con Bupropión versus placebo.

VARENICLINA

Dentro de las opciones farmacológicas aprobadas por la FDA, como estrategia de cesación de fumado, no nicotínicos, se encuentra la Vareniclina (Chantix®), siendo este el más efectivo en comparación con el Bupropión y la terapia de reemplazo de Nicotina (14,15,16).

El mecanismo de acción se basa fundamentalmente en dos blancos terapéuticos; actuando como agonista parcial de receptores nicotínico de acetilcolina $\alpha 4\beta 2$, en neuronas del sistema dopaminérgico mesolímbico (o centro de recompensa), áreas frontales y prelímbicas, incrementando los niveles de dopamina, así como actuando mediante una inhibición competitiva del receptor nicotínico, reduciendo los síntomas de abstinencia de la nicotina, por la liberación moderada de dopamina, y evitando el exceso en la liberación dopaminérgica ocasionados por la nicotina, al impedir la unión con su receptor (17,18).

La Vareniclina, al igual que otras terapias sustitutivas, puede prescribirse en pacientes que aún no han consumido otras estrategias farmacológicas para el cese de fumado, o bien, que estas no han sido lo suficientemente eficientes, así como a pacientes que inician el

tratamiento durante la disminución gradual del fumado que evidencien motivación para la suspensión del cigarrillo (18,19). A su vez, debe evitarse en pacientes en periodo de lactancia o embarazo, así como con aclaramientos endógenos de creatinina menores a 30ml/min, en los que se recomienda una reducción de dosis a 0,5mg por día (18). El tratamiento con vareniclina se prescribe en un esquema de ajuste de dosis gradual, iniciando la primera semana con dosis de 0,5mg durante los primeros 3 días, y de 1mg de los días 4 al 7; posteriormente, debe establecerse el periodo de cese de fumado definitivo y continuar con dosis de 1,0mg dos veces al día, por dos a tres meses de forma continua, consumiéndose con alimentos para disminuir la presencia de náuseas como efecto adverso (17,18).

Con respecto a la eficacia de la Vareniclina en el cese de fumado, en una revisión sistemática de 39 ensayos clínicos documentada por Cochrane, se probó la Vareniclina versus placebo, así como contra otras terapias sustitutivas (Bupropión y NRT), donde se determinó que a dosis estándar de Vareniclina, se incrementó la posibilidad de abandono del fumado cerca de dos a tres veces más, en contraste a la población que lo abandona sin asistencia farmacológica (20).

En la revisión de estudios clínicos, la vareniclina documentó un RR de 2,24 y un OR de 2,88 para abstinencia a largo plazo (6 meses) con la dosis estándar de 1 mg cada 12 horas, contra el placebo, así como un RR de 1,3 y OD de 1,59 contra la terapia sustitutiva con Bupropión y RR de 1,25 y OD de 1,57 contra la terapia de sustitución de

nicotina, objetivando su efectividad en la suspensión del fumado (16,17).

Dentro de los efectos adversos documentados con el uso de vareniclina, el más común es la presencia de náuseas (en cerca del 30-50%) de los pacientes, así como trastornos del sueño, cefalea y efectos gastrointestinales, cuya incidencia varía con la dosis aplicada (18,21).

Anteriormente, se creía la asociación de la Vareniclina con el riesgo de eventos cardiovasculares, así como neuropsiquiátricos, asociados con depresión o autolesiones (principalmente en pacientes con trastornos psiquiátricos de fondo), no obstante, en el ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo Eagle, se objetivan diferencias no significativas en el aumento de eventos neuropsiquiátricos atribuibles a la vareniclina, en contraste con el placebo (21,22).

Por otra parte, con respecto a la asociación con eventos cardiovasculares, ensayos clínicos como Svanström y Prochaska en 2012, demostrando la no asociación de vareniclina con mayor riesgo de isquemia miocárdica, enfermedad cerebrovascular, arritmias cardíacas, entre otros, con valores HR menores a 1, demostrando su eventual seguridad con respecto a riesgo cardiovascular (17,22,23).

CONCLUSIÓN

Con la presente revisión bibliográfica, se concluye la relevancia de nuevas estrategias para lograr un cese en la práctica del fumado, la cual constituye un factor causal de gran morbimortalidad a

nivel mundial. De forma general tanto los sustitutos nicotínicos con inhaladores, el Bupropion y la Vareniclina constituyen estrategias farmacológicas seguras para el cese del fumado, cuyos mecanismos de acción buscan fundamentalmente actuar en la disminución de síntomas asociado al síndrome de abstinencia mediante la administración controlada de Nicotina, en el caso de la terapia de sustitución de nicotina, así como actuando en vías dopaminérgicas relacionadas con las principales estructuras del sistema de recompensa neuronal. Las tres opciones demuestran alta eficacia como monoterapia por periodos de uso cercanos a las 12 semanas en dosis graduales, en comparación con placebo para la disminución del fumado, así como

efectos secundarios mínimos y no asociación de riesgo cardiovascular en múltiples estudios clínicos, por lo que constituyen una vía segura y eficaz para el cese del fumado. Se debe recalcar que de forma comparativa, de las tres opciones, la Vareniclina constituye el medicamento con mayor eficacia, no obstante, se debe considerar la funcionalidad del Bupropion en pacientes que de forma concomitante poseen cuadros depresivos, o bien, donde este contribuya al control de peso posterior a la suspensión del fumado. Se recomienda recalcar la relevancia del uso conjunto de apoyo psicológico, así como crear consciencia en la importancia del compromiso por el cese de fumado para potenciar la adherencia a los esquemas de tratamiento.

REFERENCIAS

1. Vogeler T, McClain C, Evoy K. Combination bupropion SR and varenicline for smoking cessation: a systematic review. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*. 2016; 42(2): 129-139. <https://doi.org/10.3109/00952990.2015.1117480>
2. Benli A, Erturhan S, Oruc M, Kalpakci P, Sunay D, Demirel Y. A comparison of the efficacy of varenicline and bupropion and an evaluation of the effect of the medications in the context of the smoking cessation programme. *Tobacco Induced Diseases*. 2017; 15(February): 10. <https://doi.org/10.1186/s12971-017-0116-0>
3. Hakan T, Murat A, Özgür D, Metin Ç. Success Rate of Pharmacological Therapies Used for Smoking Cessation and Factors that Affect Smoking Cessation Rates. *European Journal of General Medicine*. 2015; 12(2): 125-130. <https://doi.org/10.15197/sabad.1.12.26>
4. Barua R, Rigotti N, Benowitz N, Cummings K, Jazayeri M, Morris P et al. 2018 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Tobacco Cessation Treatment. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018; 72(25): 3332-3365. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.10.027>
5. Liu M, Li X, Fan R, Liu X, Wang J. A Systematic Analysis of Candidate Genes Associated with Nicotine Addiction. *BioMed Research International*. 2015; 2015: 313709. <https://doi.org/10.1155/2015/313709>
6. Regalado-Pineda J, Lara-Rivas G, Osio-Echánove J, Ramírez-Venegas A. Tratamiento actual del tabaquismo. *Salud Pública de México*. 2007; 49(0036-3634): s270-s279. <https://doi.org/10.1590/S0036-36342007000800018>
7. Hartmann-Boyce J, Chepkin S, Ye W, Bullen C, Lancaster T. Nicotine replacement therapy versus control for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018; (5): CD000146. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000146.pub5>
8. George T. *Nicotine and Tobacco*. Goldman-Cecil Medicine. 25th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2016. p 145-149.



9. Benowitz N, Brunetta P. Smoking Hazards and Cessation. Murray & Nadel's textbook of respiratory medicine. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. 807-821.e3. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-3383-5.00046-4>
10. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013; (5): CD009329. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009329.pub2>
11. Lerman C, Shields P, Wileyto E, Audrain J, Hawk L, Pinto A et al. Effects of dopamine transporter and receptor polymorphisms on smoking cessation in a bupropion clinical trial. Health Psychology. 2003; 22(5): 541-548. <https://doi.org/10.1037/0278-6133.22.5.541>
12. Díaz J, Jiménez C. Tratamiento farmacológico del tabaquismo. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud. 2008; 32(3). p71-82.
13. Issa J, Santos P, Vieira L, Abe T, Kuperszmidt C, Nakasato M et al. Smoking cessation and weight gain in patients with cardiovascular disease or risk factor. International Journal of Cardiology. 2014; 172(2): 485-487. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.01.055>
14. Bagdas D, Alkhlaif Y, Jackson A, Carroll F, Ditre J, Damaj M. New insights on the effects of varenicline on nicotine reward, withdrawal and hyperalgesia in mice. Neuropharmacology. 2018; 138: 72-79. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.05.025>
15. Kazan T, Charntikov S. Individual differences in responding to bupropion or varenicline in a preclinical model of nicotine self-administration vary according to individual demand for nicotine. Neuropharmacology. 2019; 148: 139-150. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.12.031>
16. McDonough M. Update on medicines for smoking cessation. Australian Prescriber. 2015 ;38(4): 106-111. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2015.038>
17. Peña G. P, Zagolin B. M. Vareniclina. Revista chilena de enfermedades respiratorias. 2017; 33(3): 212-215. <https://doi.org/10.4067/s0717-73482017000300212>
18. Hays J, Ebbert J. Varenicline for Tobacco Dependence. New England Journal of Medicine. 2008; 359(19): 2018-2024. <https://doi.org/10.1056/NEJMct0800146>
19. Steinberg M, Lu S, Williams J. Varenicline for smoking reduction in smokers not yet ready to quit: A double-blind, proof-of-concept randomized clinical trial. Addictive Behaviors. 2018; 84: 20-26. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2018.03.026>
20. Cahill K, Lindson-Hawley N, Thomas K, Fanshawe T, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016; (5): CD006103. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006103.pub7>
21. Anthenelli R, Benowitz N, West R, St Aubin L, McRae T, Lawrence D et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. The Lancet. 2016; 387(10037): 2507-2520. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30272-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30272-0)
22. Seguí Díaz M. ¿Cuáles son los efectos cardiovasculares y neuropsiquiátricos de la vareniclina en el tratamiento del tabaquismo?. SEMERGEN - Medicina de Familia. 2016; 42(6): e67-e68. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2015.11.004>
23. Kotz D, Simpson C, Viechtbauer W, van Schayck O, West R, Sheikh A. Cardiovascular and neuropsychiatric safety of varenicline and bupropion compared with nicotine replacement therapy for smoking cessation: study protocol of a retrospective cohort study using the QResearch general practice database. BMJ Open. 2014; 4(8): e005281-e005281. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-005281>

Abordaje de la parálisis de Bell: diagnóstico y tratamiento

Approach to Bell's paralysis: diagnosis and treatment



¹**Dra. Ishtar Estefanía Saborío Cervantes**

Investigadora Independiente, Heredia, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0002-0106-9953>

²**Dr. David Villalobos Bonilla**

Instituto Nacional de Seguros (INS), San José, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0002-5369-8663>

³**Dra. Carolina Bolaños Parajeles**

Hospital México, San José, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0002-7749-7268>

RECIBIDO

CORREGIDO

ACEPTADO

07/04/2019

20/04/2019

02/05/2019

RESUMEN

La parálisis de Bell o parálisis facial periférica es una enfermedad neuromuscular con afectación directa en el nervio facial. Es una patología común con un pico de presentación de los 20 a 29 años y los 50 a 59 años. Es de carácter idiopático, siendo la etiología provocada por el virus herpes simple la mayor sospecha causal. Se muestra como una parálisis facial unilateral súbita con empeoramiento posterior. Presenta sintomatología de afectación nerviosa muscular y sensitiva como dificultad para elevar la ceja, cerrar los ojos, sonreír, fruncir el ceño, parestesias faciales, hiperacusia, entre otros. Su diagnóstico principalmente es clínico, pero también se utilizan otros métodos diagnósticos complementarios para descartar diversas patologías. Es necesario un manejo pronto y oportuno para lograr la remisión completa y evitar complicaciones, este incluye corticoesteroides orales, valorar la utilización de antivirales y una adecuada protección ocular. La mayoría de los pacientes manifiestan remisión espontánea con una recuperación completa, los que muestran una recuperación incompleta pueden verse beneficiados de terapias físicas para mejorar la función facial y la prevención de secuelas como hipertonicidad, asimetría facial y sincinesias.

PALABRAS CLAVE: parálisis de Bell; nervio facial; herpes simple; corticoesteroides; antivirales.

¹Médico general, graduada de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED), código médico:15214
ishtar-8@hotmail.com

²Médico general, graduado de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED), código médico 15388
davidvb77@gmail.com

³Médico general, graduada de la Universidad San Judas Tadeo, código médico: 15613
caritobp22@gmail.com



ABSTRACT

Bell's palsy or peripheral facial paralysis is a neuromuscular disease with direct involvement of the facial nerve. It is a common pathology with presentation peaks at 20 to 29 years and 50 to 59 years. Although it is idiopathic, the herpes simplex virus is the main cause of suspicion. It is shown as a sudden unilateral facial paralysis with subsequent worsening. It presents symptoms such as muscular and sensitive nervous affection like difficulty to raise the eyebrow, to close the eyes, to smile, to frown, facial paresthesias, hyperacusis, among others. Its diagnosis is mainly clinical, but other complementary diagnostic methods are also used to rule out various pathologies. It is necessary a prompt and timely management to achieve complete remission and avoid complications, this includes oral corticosteroids, assess the use of antivirals and an adequate eye protection. Most patients manifest spontaneous remission with a complete recovery, those who show an incomplete recovery can benefit from physical therapies to improve facial function and the prevention of sequelae such as hypertonicity, facial asymmetry and synkinesis.

KEYWORDS: Bell palsy; facial nerve; herpes simplex; corticosteroids; antiviral agents.

INTRODUCCIÓN

La parálisis de Bell data del siglo V a.C. inicialmente observada por el médico griego Hipócrates, posteriormente fue descrita por Sir Charles Bell en 1821, en donde detalla la anatomía del nervio facial y su asociación con una parálisis facial de causa idiopática (1). Esta patología se caracteriza por una parálisis facial unilateral súbita, al mismo tiempo que se expresa con una sintomatología de afectación motora y sensitiva. Al ser un cuadro neurológico se debe hacer un diagnóstico de exclusión de otras patologías de este tipo. La parálisis facial periférica se puede manifestar de forma parcial o completa y cursa en la mayoría de los casos con una recuperación completa. Puede presentarse en mujeres y hombres en una prevalencia similar. A pesar de ser un síndrome común, con necesidad de manejo precoz para

mejorar o prevenir secuelas, su diagnóstico y tratamiento sigue siendo un reto para el médico. El objetivo de este artículo es brindarle al médico información actualizada sobre la parálisis de Bell, esto considerando la necesidad de un diagnóstico y tratamiento certero y temprano y de esta manera realizar un abordaje oportuno lo que llevaría finalmente a prevenir posibles complicaciones. Para esto se lleva a cabo una revisión bibliográfica de artículos científicos publicados del año 2014 en adelante, que incluyen la definición, etiología, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento de esta frecuente patología.

DEFINICIÓN

La parálisis de Bell es un síndrome clínico neuromuscular habitual con

afectación parcial o total del nervio facial también conocido como séptimo par craneal, se manifiesta como una parálisis facial periférica unilateral súbita (2).

EPIDEMIOLOGÍA

La parálisis de Bell es de origen idiopático, sin embargo, estudios científicos han identificado diversas causas con posible relación como lo es la reactivación del virus herpes simple y varicela zóster (1,2,3). Esta afectación facial puede ser izquierda o derecha con el mismo porcentaje de incidencia (4). Elementos externos, por ejemplo, la época climática fría llegaría a ejercer una influencia en el incremento de más casos de esta patología, específicamente aquí corresponde a los cambios bruscos de temperatura (5,6). Es una patología común con una incidencia global de 15 a 40 casos por cada 100.000 habitantes por año, con una afectación mundial anual de 40.000 individuos (5,7). Su aparición es más frecuente en edades de los 20 a 29 años y 50 a 59 años, siendo inusual antes de los 6 años y después de los 60 años (5,8).

Las mujeres en edad reproductiva presentan un leve aumento de casos en comparación con los varones, sin diferencia en los demás rangos de edad (9).

Además, existe un riesgo triplicado que se manifieste durante el periodo gestacional principalmente en el tercer trimestre de embarazo y en el postparto inmediato y mediato. Adicionalmente, los pacientes diabéticos, hipertensos e inmunodeficientes tienen un riesgo mayor de sufrir esta patología y al padecerla el 10% sufren recidivas (2,10).

ETIOLOGÍA

De manera frecuente se denomina parálisis de Bell a la enfermedad caracterizada por una parálisis facial periférica aguda unilateral idiopática siendo un enigma su etiología específica (2,7,11). Aun así, existe un gran número de estudios científicos que involucran mecanismos inmunitarios, infecciosos e isquémicos del nervio facial como causas potenciales para desarrollar la parálisis de Bell (1,12).

Una de las posibles causas se encuentra en la infección por el virus del herpes simple reactivado (VHS-1), la cual constituye la etiología generalmente más aceptada, su fisiopatología está centrada alrededor de la afectación del ganglio geniculado y su capacidad neurotrópica para los nervios periféricos (6).

Dicha capacidad también se comparte por parte de otros virus como lo son el virus herpes simple tipo 2 (HSV-2) y el virus varicela zóster (VZV) los cuales entran en el cuerpo a través de la exposición mucocutánea, con afinidad por los nervios periféricos y establecen su presencia en forma latente (1,6).

El virus del herpes zóster es la segunda infección viral más usual asociada con la parálisis facial periférica.

Otros agentes infecciosos incluyen el virus Epstein Barr, el virus de la rubéola, el citomegalovirus, el adenovirus, virus de la influenza B, virus coxsackie, la parotiditis, infección rickettsial, y la ehrlichiosis (2).

Se ha visto un aumento del riesgo a sufrir parálisis de Bell asociada con el embarazo, la preeclampsia grave, la diabetes, las infecciones del tracto respiratorio superior y la hipertensión (2).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la parálisis de Bell se originan por una contractilidad muscular comprometida con daño de las funciones del control neural del nervio facial, que llevan a ocasionar una debilidad muscular progresiva y pérdida de sensibilidad en una hemicara con una afectación nerviosa completa o incompleta (13).

Usualmente, se puede observar en la hemicara afectada una disminución de la fuerza muscular como dificultad para elevar la ceja, sonreír o comer, incapacidad de cerrar el ojo, epifora e impedimento al fruncir los labios además del deterioro del habla por la afectación en la inervación muscular (5,14).

Otros síntomas que se manifiestan son los de afectación sensitiva con dolor alrededor de la mandíbula y detrás del oído, tinnitus, cefalea, pérdida del gusto en los dos tercios anteriores de la lengua e hipersensibilidad al sonido del lado afectado (5).

Frecuentemente, los pacientes solo tienen afectación del séptimo par craneal, sin embargo, se han visto casos de otras neuropatías concomitantes como las son las del trigémino contralateral, glossofaríngeo e hipogloso (2).

Es importante recalcar que la parálisis de Bell se caracteriza por un inicio súbito progresivo de uno a dos días de debilidad facial teniendo una remisión a las dos o tres semanas del inicio del cuadro clínico; en los pacientes con empeoramiento o sin remisión clínica a los cuatro meses se vuelve necesario descartar patología tumoral o denervación (9,11).

Para valorar el compromiso y severidad del nervio facial en la parálisis de Bell se utiliza la Clasificación de House Brackmann aceptada en 1985 por la Academia Americana de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello (**TABLA 1**) y el Índice de Función del Nervio Facial (IFNF) que consiste en tomar medidas electromiográficas del lado sano y del lado comprometido, en reposo y en contracción (4,15).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la parálisis de Bell es clínico (6). El médico debe incluir una historia clínica completa del paciente sobre la exposición a varios virus (herpes, varicela, VIH, etc.) e investigar el tiempo de inicio de los síntomas (1).

El examen físico valora movimientos faciales con respuesta a órdenes dadas por el explorador, se evalúa la presencia del fenómeno de Bell descrito como una rotación hacia arriba del globo ocular cuando los pacientes intentan cerrar los ojos, presente en el 75% de la población afectada (1). Adicionalmente, se solicita al paciente elevar la frente, fruncir el ceño y los labios, mostrar los dientes y tensar los tejidos blandos del cuello todo esto buscando la pérdida de la función del músculo orbicular de los párpados, esta situación afecta el manejo adecuado de las lágrimas, así como la pérdida del tono muscular facial, provocando que la ceja junto con la cara media e inferior se inclinen, dando a los pacientes la apariencia de un evento cerebrovascular. Se tiene que realizar una inspección cuidadosa del oído externo, canal

TABLA 1. Clasificación House Brackmann					
Descripción					
Grado	Global	Frente	Ojo	Boca	Sincinesias
1	Función facial normal				
2 Disfunción leve	Debilidad superficial notable a la inspección cercana. Al reposo, tono y simetría normal	Función de Buena a moderada	Cierre completo con mínimo esfuerzo	Asimetría mínima al movimiento	Mínimas
3 Disfunción leve a moderada	Paresia generalizada del rostro pero no desfigurativa. Asimetría al reposo y a la actividad	Movimientos moderados a ligeros	Cierre completo con esfuerzo	Ligera debilidad con el máximo esfuerzo	Existencia de sincinesias y/o aumento del tono de músculos faciales
4 Disfunción moderada a severa	Debilidad obvia y/o asimetría desfigurativa Al reposo, asimetría	Parestesias	Cierre incompleto	Boca; asimetría al esfuerzo	
5 Disfunción severa	Movimientos apenas perceptibles. Asimetría al reposo	Parálisis	Cierre incompleto	Movimientos ligeros	
6 Parálisis total	Sin movimiento				

Fuente: Payá A., Navarro R., Climent I., Redondo M. Parálisis facial periférica recurrente y alternante en un servicio de Rehabilitación. Rehabilitación. 2019. (10)

auditivo y la membrana timpánica para identificar vesículas o costras que oriente a una infección por herpes zóster (2,11). La cabeza, la cara y el cuello se inspeccionan para detectar cáncer cutáneo, masas y lesiones masivas dentro de la glándula parótida. Es preciso realizar un examen neurológico minucioso, evaluando todos los pares craneales, con especial atención a la extensión de la debilidad facial buscando la afectación de todas las ramas involucradas (11).

El diagnóstico de la parálisis de Bell se apoya en el descarte de posibles causas

neurológicas, otológicas, infecciosas, inflamatorias o neoplásicas (11).

Es importante recalcar que los síntomas asociados de diplopía, disfagia, entumecimiento genuino de la cara o mareos no son típicos de la parálisis de Bell, en cambio son síntomas de bandera roja que nos sugiere hacer sospechar sobre otros diagnósticos (11).

Se puede realizar la obtención de imágenes del cerebro, hueso temporal y glándula parótida con tomografía axial computarizada (TAC) utilizando medio contraste o resonancia magnética nuclear (RMN) con gadolinio ya sea si los

signos físicos son atípicos, se da una progresión de más de tres semanas o si no hay mejoría a los cuatro meses (2).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial incluye diversas patologías que en su evolución clínica cursan con debilidad de los músculos faciales (2). Se clasifican en causas congénitas y adquiridas (6).

1. Congénitas (1)

- Malformaciones Congénitas (Síndrome de Moebius)

2. Adquiridas (1)

- Lesiones a nivel de sistema nervioso central
 - Tumores
 - Eventos cerebrovasculares
- Infecciosas
 - Herpes zóster
 - HIV
 - Otitis media
 - Enfermedad de Lyme
- Autoinmunes (1,2)
 - Síndrome Guillain Barre
 - Sarcoidosis
 - Síndrome de Sjogren
 - Síndrome Melkersson - Rosenthal
- Traumáticas
 - Fractura del hueso temporal
 - Cirugía
 - Barotrauma

TRATAMIENTO

Manejo en el periodo agudo

El tratamiento agudo se caracteriza por el uso de un ciclo corto de corticoesteroides y se puede valorar el adicionar medicamentos antivirales por la posibilidad de etiología viral herpes

simple en los episodios agudos severos (15). Se recomienda iniciar el ciclo en las primeras 72 horas del inicio de la enfermedad ya que en términos de severidad y recuperación es crucial el tiempo (12).

Se sugiere el corticoesteroide prednisona en dosis de 60 mg a 80 mg por día vía oral a completar una semana; su eficacia en la recuperación es de un 94% versus placebo con un 81.6% (12,15). El uso concomitante de antivirales es controversial, se sospecha que disminuye el riesgo de sufrir una recuperación incompleta de la enfermedad; los pacientes que pueden beneficiarse de esta combinación son los que presentan un grado igual o mayor a IV en la clasificación de House-Brackmann, se utiliza como primera opción valaciclovir en dosis de 1000 mg administrada tres veces al día vía oral por una semana y como segunda opción Aciclovir en dosis de 400 mg cinco veces al día vía oral por diez días (3,15). No se aconseja suministrar el fármaco antiviral como monoterapia por su baja efectividad (7).

Además, en caso de presentar dolor se pueden recetar analgésicos como aspirina, acetaminofén o ibuprofeno (5).

Adicionalmente, se debe implementar la protección ocular con el uso de gotas artificiales en su presentación líquida, gel o pomada cada hora mientras se encuentre despierto y el uso de pomadas con vaselina o aceite mineral durante su sueño, es necesario la prescripción de lentes de protección. Se puede colocar parches en horas de sueño sin adherir la cinta directamente en el párpado por el riesgo de lesión a la córnea (15). En un estudio de baja calidad se aplicó el uso

de láser de baja potencia mostrando ser una alternativa en casos leves (I-II House Brackmann) por su acción antiinflamatoria y efecto antiedematoso (8). El manejo quirúrgico en la etapa aguda como lo es la descompresión del nervio facial no está recomendado por falta de evidencia en su efectividad y sus múltiples riesgos operatorios (15).

Manejo de seguimiento

En pacientes con resolución incompleta de sus síntomas o que manifiestan secuelas se puede utilizar la terapia física para la reeducación neuromuscular realizando ejercicios de movimientos faciales como la elevación de cejas, fruncir el ceño y los labios, cerrar los ojos, sonreír e intentar silbar frente a un espejo, además de técnicas de estimulación con las yemas de los dedos realizando percusiones y vibraciones en la zona afectada tres veces al día y/o automasajes por 3 a 5 minutos (9). Existe poca evidencia en la eficacia de la terapia física, aun así, se puede utilizar por su posibilidad de mejorar el pronóstico (7).

En los casos de resolución incompleta el paciente podría requerir toxina botulínica para el manejo de las contracturas musculares y asimetría facial (10).

PRONÓSTICO

La gravedad de la parálisis de Bell en el paciente define su posible pronóstico. En las lesiones incompletas el 85% de los pacientes se recuperan en un lapso de tiempo de 22 días siendo un pronóstico favorable, a diferencia de las lesiones completas en donde el porcentaje de recuperación total es del 70% (15).

Para lograr una evolución satisfactoria de la enfermedad la recuperación espontánea de los síntomas debe de presentarse antes tres semanas del inicio de la enfermedad, sin embargo, el periodo puede incluir hasta dos meses; después de este lapso de tiempo el fracaso en la recuperación funcional es alto (14). El inicio temprano del tratamiento presenta alta probabilidad de recuperación completa (5). Pacientes con grados V o VI de la Clasificación de House Brackmann (TABLA 1) con un inicio de recuperación entre los tres a cuatro meses posterior al inicio clínico tienen una gran probabilidad de recuperación facial motora incompleta. (6). Adicionalmente, el 39% de los pacientes presentan secuelas de la enfermedad, manifestadas como debilidad muscular, parálisis permanente dolor crónico, sincinesias (contracciones musculares a nivel facial anormales al realizar movimientos voluntarios debido a la reinervación del nervio dañado), asimetría facial, disfunción anatómica e hipertonicidad (1,7,9,16).

Los pacientes con secuelas permanentes desarrollan afectación a nivel emocional y baja autoestima, esto por un impacto directo en su calidad de vida, por lo que es importante brindar soluciones y al mismo tiempo abordaje psicológico (7).

CONCLUSIÓN

La parálisis de Bell es un síndrome neuromuscular frecuente tanto en hombres como en mujeres con afectación facial motora y sensitiva unilateral y súbita del nervio facial el cual no debe pasar desapercibido por el médico ya que esto puede incidir en el grado de recuperación que tendrá el

paciente. En la actualidad se desconoce su etiología específica, sin embargo, se sospecha que su principal agente causal es viral por lo que su manejo va dirigido en ese sentido.

El diagnóstico se basa en la sintomatología que presenta el paciente, y un examen físico en el que se evidencie una afección del séptimo par craneal. El uso de elementos complementarios, como, por ejemplo, las imágenes diagnósticas TAC y RMN van dirigidas a descartar patologías con características clínicas similares. Realizar un pronto diagnóstico es

fundamental en el momento del abordaje de la parálisis de Bell, el cual debe ser en un lapso menor de 72 horas. Se recomienda utilizar de tratamiento el antiinflamatorio esteroideo prednisona, además se debe valorar su combinación con antivirales junto a la aplicación de protección ocular, buscando prevenir secuelas para obtener un pronóstico favorable para el paciente, en caso de resolución incompleta de los síntomas con presentación de secuelas como hipertonicidad, asimetría facial y sincinesias se propone el uso de terapia física para la reeducación muscular.

REFERENCIAS

1. Vakharia K, Vakharia K. Bell's Palsy. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2016; 24(1): 1-10. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fsc.2015.08.001>
2. Ronthal M. Bell's palsy: Pathogenesis, clinical features, and diagnosis in adults [Internet]. Waltham: Uptodate; 2019 [consultado el 16 marzo 2019]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/bells-palsy-pathogenesis-clinical-features-and-diagnosis-in-adults?search=paralisis%20de%20bell&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
3. Walbaum B, Rada G. ¿Es útil agregar antivirales a los corticoides en la parálisis de Bell en adultos?. *Medwave*. 2015; 15(2): e6226. <https://doi:10.5867/medwave.2015.6226>
4. Sánchez M, Catacolí J, Echandía C, Zapata J. Evaluación del índice clínico de función del nervio facial en pacientes con parálisis de Bell. *Rev Col Med Fis Rehab*. 2016; 26(2): 155-161. Disponible en: <http://www.revistacmfr.org/index.php/rcmfr/article/view/163>
5. Mendoza A, Pereda M, Hernández M, Peña A. Tratamiento con acupuntura en pacientes afectados por parálisis facial periférica. *Correo Científico Médico*. 2015; 19(3): 441-452. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1560-43812015000300006&script=sci_arttext&lng=pt
6. Eviston T, Croxson G, Kennedy P, Hadlock T, Krishnan A. Bell's palsy: aetiology, clinical features and multidisciplinary care. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015; 86(12): 1356-1361. <http://doi:10.1136/jnnp-2014-309563>
7. Holland J, Bernstein J. Bell's palsy. *BMJ Clin Evid*. 2014; 2014: 1204.
8. Ferrera T, Hernández M, Castro L, Castro V. Evaluación clínica y funcional de pacientes con parálisis de Bell tratados con láser. *MEDISAN*. 2015; 19(12): 1459-1465. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192015001200004
9. Álvarez C, Mora N, González R. Parálisis facial periférica: Enfoque desde la medicina Física y rehabilitación en Costa Rica. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica*. 2015; 72(615): 249-255. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=66090>
10. Payá A, Navarro R, Climent I, Redondo M. Parálisis facial periférica recurrente y alternante en un servicio de Rehabilitación. *Rehabilitación*. 2019; 53(1): 60-64. <https://doi.org/10.1016/j.rh.2018.06.001>

11. Phan N, Panizza B, Wallwork B. A general practice approach to Bell's palsy. Australian Family Physician. 2016; 45(11): 794-797. Disponible en: <https://www.racgp.org.au/afp/2016/november/a-general-practice-approach-to-bell%E2%80%99s-palsy/>
12. Somasundara D, Sullivan F. Management of Bell's palsy. Aust Prescr . 2017; 40(3): 94-97. <http://dx.doi.org/10.18773/austprescr.2017.030>
13. Ríos S. Electroestimulación muscular selectiva utilizada en el tratamiento kinésico de pacientes con parálisis facial periférica aguda y crónica. Rev. Fac. Med. UNNE. 2016; 36(1): 43-47. Disponible en: <http://revistas.unne.edu.ar/index.php/rem/article/view/2428>
14. Benítez S, Danilla S, Troncoso E, Moya A, Mahn J. Manejo integral de la parálisis facial. Rev. Med. Clin. Conde. 2016; 27(1): 22-28. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2016.01.004>
15. Ronthal M. Bell's palsy: Treatment and prognosis in adults [Internet]. Waltham: Uptodate; 2019 [consultado el 17 marzo 2019]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/bells-palsy-treatment-and-prognosis-in-adults?search=paralisis%20de%20bell&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
16. Afrashtehfara C, Afrashtehfara K. Corrección de la sonrisa con toxina botulínica en un paciente con parálisis facial. Rev. Fac. Med. 2015; 58(4): 34-38. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422015000400034

Abordaje clínico y manejo de la depresión posparto

Clinical approach and management of postpartum depression



¹**Dra. Mariana Solís Solano**

Investigadora Independiente, San José, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0002-5380-1712>

²**Dra. Ana Lucia Pineda Mejía**

Investigadora Independiente, San José, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0002-8925-9611>

³**Dra. Joselyn Chacón Madrigal**

Investigadora Independiente, San José, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0002-1075-4899>

RECIBIDO

CORREGIDO

ACEPTADO

06/04/2019

17/04/2019

01/05/2019

RESUMEN

El puerperio o posparto, es el periodo que se da inmediatamente posterior al parto hasta las seis semanas generalmente, este tiempo es de suma importancia debido a que se da la transición de los cambios fisiológicos ocurridos durante el embarazo al estado fisiológico previo. Durante este período ocurren varios procesos de adaptación a nivel social, emocional y hormonal en la mujer, que influyen directamente a nivel psicológico. De ahí la importancia de detectar a tiempo los posibles factores de riesgo de una depresión posparto, su pronto diagnóstico, su correcto manejo y tratamiento; para así evitar futuras complicaciones que involucren trastornos mentales en la madre, en el proceso de lactancia, vinculación entre la madre y el producto, así como en el futuro desarrollo del niño.

PALABRAS CLAVE: puerperio; depresión posparto; psicoterapia; antidepresivos.

ABSTRACT

The puerperium or postpartum, is the period that occurs immediately after childbirth until six weeks generally, this time have great importance because of the transition that occurs from the physiological changes during pregnancy to the previous physiological state. During this period several processes of adaptation take place at a social, emotional and hormonal level in women, which influence directly in the psychological state. Hence the importance of to detect

¹Médico general, graduada de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED), código médico:14634

solismariana92@hotmail.com

²Médico general, graduada de la Universidad Latina de Costa Rica (U. Latina), código médico: 14780

analupin1@gmail.com

³Médico general, graduada de la Universidad Latina de Costa Rica (U. Latina), código médico: 15051

joselyn_chacon65@hotmail.com

in time the possible risk factors of a postpartum depression, the early diagnosis, the correct handling and treatment; in order to avoid future complications that involve mental disorders in the mother, the process of breastfeeding, attachment between the mother and the product, as the future development of the child.

KEYWORDS: puerperium; postpartum depression; psychotherapy; antidepressive agents.

INTRODUCCIÓN

La depresión posparto ocurre entre un 15% y 20% en mujeres, esto resulta en 600,000 a 800,000 casos aproximados de depresión posparto al año, es una de las complicaciones más comunes en el período posparto (1). Dado su alta prevalencia y múltiples consecuencias tanto en la madre como el niño a corto y largo plazo; debido a un diagnóstico tardío e manejo inadecuado.

Este artículo se centra en la identificación temprana de factores de riesgo, para así poder instaurar conductas de vigilancia, prevención y por ende facilitar la pronta detección de las manifestaciones clínicas, que en un inicio pueden ser de aparición insidiosa, pero su permanencia las lleva a ser catalogadas como una depresión como tal. Esto con el objetivo de instaurar un manejo terapéutico de acuerdo a la severidad de la depresión, tomando en cuenta a la psicoterapia como pilar en todos los niveles de gravedad clínica, con adaptaciones de la misma o asociado a farmacoterapia, según el caso estudiado.

GENERALIDADES

El puerperio o periodo posparto, se define como el período posterior al parto de seis semanas aproximadamente (2), es el tiempo de adaptación después del

parto cuando se revierten los cambios anatómicos, fisiológicos y el cuerpo de la madre regresa al estado previo. Por lo que durante este periodo ocurren diversos cambios a nivel neuroendocrino y psicosocial; pudiendo así generar en la madre una depresión posparto; que se define como un episodio de depresión mayor que es asociado temporalmente al parto (3), con un inicio dentro de los 12 meses siguientes al parto y que los síntomas deben estar presentes casi a diario durante al menos dos semanas (4). Los síntomas que se incluyen en la depresión mayor posparto abarcan desde; sentimiento de tristeza, sin esperanza durante todo el día, sensación de pérdida del interés o placer, disminución o pérdida del apetito, insomnio o hipersomnia, percepción de inquietud o enlentecimiento en sus actividades, fatiga, pérdida de energía durante el día, desatención de las actividades importantes, ideas suicidas, pensamientos de muerte sin un plan estructurado. Estableciéndose que todos estos síntomas anteriores, causen una disfunción social o de relaciones interpersonales de las madres posparto; cabe recalcar que las mujeres con criterios de otros trastornos especificados o no especificados del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, no se incluyen en esta revisión, debido a que no se encuentran



dentro del diagnóstico de depresión mayor postparto (4).

FACTORES DE RIESGO

El mayor factor de riesgo para la depresión posparto es el de antecedente de este trastorno previamente al embarazo (2), en mujeres que han sufrido depresión anteriormente y también en quienes carecen de mecanismos de apoyo eficaces; pudiendo manifestarse esta patología con síntomas de mayor intensidad y por ende el riesgo de sufrir consecuencias más graves (4).

Según el DSM-V se evidencia que en: “Estudios prospectivos han demostrado que los síntomas del estado de ánimo y de ansiedad durante el embarazo, así como el desánimo puerperal aumentan el riesgo de un episodio de depresión mayor después del parto”.

Además se ha observado que las mujeres que cursan con episodios de depresión mayor en el periparto, con frecuencia sufren ansiedad grave e incluso ataques de pánico asociados a este trastorno en el posparto (4).

Respecto a otros trastornos psiquiátricos relacionados, el riesgo de episodios posparto con características psicóticas es especialmente mayor en mujeres con antecedentes de trastornos del ánimo en el puerperio, pero también se eleva en pacientes con enfermedades mentales no diagnosticadas previamente y en aquellas con antecedentes de un trastorno depresivo o bipolar (en especial tipo I) y al asociar antecedentes heredo-familiares de enfermedades bipolares. También se considera que una mujer ha tenido un episodio posparto con

características psicóticas, el riesgo de recurrencia es del 30% al 50% de episodios con cada parto posterior (4).

Además, se incluyen como otros antecedentes de riesgo: intentos de suicidio previos, intentos de suicidio en familiares cercanos, historial de comportamientos impulsivos, antecedentes de hospitalización previos y violencia intrafamiliar durante la gestación o en el último año, drogadicción, alejamiento social o de su núcleo familiar, conflictos de pareja y problemas legales (5).

También se ha observado como factores que aumentan el riesgo: madres que lastiman a sus hijos, edad joven, poco o ningún control prenatal, no tener soporte o apoyo familiar, ni planes a futuro de cuidado para el infante (6,7).

DIAGNÓSTICO

Consideraciones para el diagnóstico de depresión mayor en el comienzo del posparto, según el DSM-V: Se deben presentar 5 o más de los siguientes síntomas (que pueden estar presentes durante todo el día, casi todos los días, por al menos 2 semanas).

1) Humor depresivo: se presenta comúnmente 4-5 días después del parto conocido como “babyblues”, que puede durar de horas a días pero no sobrepasa las 2 semanas, si sobrepasa las 2 semanas se conoce entonces como depresión posparto.

2) Falta de interés o placer en actividades: es infrecuente que se presente después del nacimiento, cabe recalcar que se debe prestar atención ante la presencia de anhedonia, que es sugestivo de depresión posparto.

3) Alteración del sueño: es común debido a cuidados que se deben brindar al recién nacido. Pero la imposibilidad de conciliar el sueño cuando el recién nacido duerme o incapacidad de cuidar de él por consecuencia de hipersomnia, se debe sospechar de depresión posparto.

4) Pérdida / falta de energía: es común a causa de privación del sueño por cuidado del recién nacido, pero se debe sospechar si continúa a pesar del adecuado sueño y siestas de la madre.

5) Agitación o retraso psicomotor: sospechar si hay entumecimiento al hablar o incapacidad de permanecer sentada en un mismo lugar.

6) Sentimientos excesivos de culpa: es infrecuente posterior al parto, por lo que se debe sospechar de depresión posparto ante sentimientos de fracaso, decepción o culpa.

7) Disminución de la concentración: frecuentemente asociado por falta de sueño, por otro lado si madre concilia el sueño y presenta inhabilidad de toma de decisiones y pérdida de continuidad del pensamiento, sospechar depresión posparto.

8) Ideas suicidas: pensamientos como, “desearía no despertar más” o “mi bebé estaría mucho mejor sin mí”, intentos, como también deseos o plan de terminar su vida (8,4).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El principal diagnóstico diferencial de este trastorno es la tristeza o melancolía posparto, ésta última se caracteriza por síntomas transitorios de depresión, como

se mencionó anteriormente (4). También se debe diferenciar del síndrome confusional que sucede en el período posparto y se diferencia por un grado de conciencia o atención fluctuante (4).

Además es importante tomar en cuenta diagnósticos de tipo orgánico, como lo son las alteraciones en metabolismo de hormonas tiroideas (9) y el hipotiroidismo (4), cambios en funciones de neurotransmisores (10) y reducción de algunas citoquinas inflamatorias, como la interleucina 2 en la deficiencia de hierro, podrían ser causas subyacentes del desarrollo de depresión posparto (11,12). Además, recientemente se ha considerado que la condición de Anemia por Deficiencia de Hierro (IDA), asocia síntomas de alteración de la conducta como cambios cognitivos, cambios emocionales como irritabilidad, apatía, fatiga, síntomas depresivos e hipoactividad (13,14); esto debe ser tomado en consideración, debido a que la prevalencia de esta patología es de un 7.5% en el embarazo y el retraso en la recuperación de estos depósitos de hierro es frecuentemente experimentado en el período posparto; haciendo considerar esta patología como importante diagnóstico diferencial de la depresión posparto (9,13).

MANEJO Y TRATAMIENTO

El período postnatal de la madre y su recién nacido juegan un papel fundamental para la implementación de medidas centradas en mejorar la salud de ambos, la necesidad crítica de un chequeo posparto entre el 3er y 6to día poshospitalario es una excelente oportunidad para evaluar la aparición temprana de los síntomas depresivos



(15). La evaluación inicial de las mujeres posparto con sospecha de la depresión mayor, es similar a la de las pacientes con la misma sospecha, que no estén en un período postparto. La evaluación incluye la historia de trastornos médicos psiquiátricos y generales, el estado mental, el examen físico y se incluyen además, pruebas de laboratorio para descartar una afección médica general que cause un cuadro similar (16).

Una vez identificados los síntomas posparto mencionados anteriormente, el primer paso en el manejo de una mujer con depresión posparto; es una valoración para determinar la gravedad de su depresión y para determinar si representa una amenaza para sí misma o para otros.

Pacientes con síntomas graves (p. ej., ideación suicida con un plan y una intención específicos de comportamiento suicida, o las alucinaciones auditivas) deben ser referidos a un departamento de Urgencias y así obtener una interconsulta psiquiátrica lo antes posible para una mayor evaluación y abordaje necesario e inmediato, así como medidas de protección tanto para madre como para su recién nacido. En casos severos de depresión posparto, especialmente en las madres que están en riesgo de suicidio, su hospitalización puede ser necesario (17).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

1. DEPRESIÓN POSTPARTO LEVE – MODERADA

Las pacientes con enfermedades de leve a moderada generalmente no manifiestan comportamientos suicidas o evidente deterioro del funcionamiento, y

es menos probable que desarrollen complicaciones tales como rasgos psicóticos y características catatónicas (18). Por lo que en la depresión leve a moderada normalmente se puede administrar terapia en pacientes ambulatorios o atención hospitalaria parcial durante el día, ya que se sugiere la psicoterapia como tratamiento inicial; este enfoque es coherente con las guías de práctica clínica y es especialmente útil para madres lactantes, que no desean exponer a sus bebés a los antidepresivos (19,20).

• **Psicoterapia**

En función de su eficacia demostrada en múltiples ensayos aleatorios en la población general de pacientes con depresión mayor, así como pacientes con depresión posparto se utiliza la psicoterapia para tratar la depresión mayor posparto, generalmente se elige terapia cognitiva conductual o psicoterapia interpersonal. Sin embargo, otros métodos alternativos razonables incluyen: la activación del comportamiento, el asesoramiento no directivo y la psicoterapia psicodinámica como aliados en dicho abordaje (16).

a) Terapia cognitivo - conductual

En este tipo de terapia se combinan la terapia cognitiva, que está destinada a modificar los pensamientos disfuncionales o creencias de la enfermedad y la terapia conductual, la cual está destinada a cambiar las conductas problemáticas que ocurren en respuesta a pensamientos disfuncionales, síntomas depresivos y estímulos ambientales que sufren las madres que padecen de esta enfermedad (21).

Además, en esta terapia se utiliza como método de intervención a las madres en terapia la activación del comportamiento; con el objetivo de contrarrestar comportamientos de inercia y de evitación; para así promover actividades y comportamientos que sean gratificantes, ayudando a las pacientes a disminuir conductas de evitación y mejorar sus habilidades para resolver problemas (22).

b) Psicoterapia interpersonal

Este tipo de terapia se centra en mejorar las relaciones interpersonales problemáticas o las circunstancias que están directamente relacionadas con el episodio depresivo actual; estos problemas interpersonales incluyen disputas de roles (por ejemplo, conflictos conyugales) y transiciones de roles (por ejemplo, convertirse en madre) este último es uno de los más importantes, ya que las mujeres experimentan cambios físicos, además de nuevas responsabilidades maternas (23).

c) Asesoramiento no directivo

Tiene como objetivo ayudar a las pacientes a comprender y aceptar sus sentimientos, valores y comportamiento. El terapeuta actúa como facilitador al alentar a las pacientes a hablar, en lugar de proporcionar explicaciones o interpretaciones (24).

d) Psicoterapia psicodinámica

Esta pretende mejorar la comprensión de los conflictos repetitivos mediante la identificación de patrones de relaciones, sentimientos y comportamientos; el paciente trabaja para desarrollar estilos de afrontamiento más productivos (mecanismos de defensa) (25).

Aunque la psicoterapia suele administrarse individualmente, algunas

psicoterapias (terapia cognitivo - conductual y psicoterapia interpersonal) para la depresión posparto se han adaptado con éxito a un formato grupal.

La terapia de grupo incluye varios elementos útiles, como desarrollar habilidades de comunicación, normalizar los problemas de uno al recibir apoyo (por ejemplo, consejo, empatía y validación) de otros pacientes que están experimentando problemas similares, reducir el aislamiento social y los sentimientos de soledad, aumentando el sentido de pertenencia y compañerismo, aprendizaje a través del modelado de otros (26).

Además la psicoterapia, suele ser limitada en el tiempo (por ejemplo de 6 a 12 sesiones) independientemente si la falta de respuesta persiste durante las fases intermedias del tratamiento. Sin embargo, no se conoce la duración óptima del tratamiento, y las intervenciones relativamente cortas pueden ser preferibles para las nuevas madres que sienten que carecen del tiempo y la energía para participar en tratamientos más prolongados (27).

Para las pacientes que reciben tratamiento con terapia cognitivo-conductual o psicoterapia interpersonal que logran una respuesta parcial (25% al 49%), se recomienda aumentar el número total de sesiones (de 12 a 16 sesiones) y la frecuencia del tratamiento; debido a que se ha observado que recibir la terapia tiene más beneficios aunque no se evidencie una remisión completa de los síntomas, tomando en cuenta que estas pacientes siguen una línea de tratamiento no farmacológica y por ende no se exponen ante los efectos adversos de los medicamentos antidepresivos (22).

Para las pacientes que reciben tratamiento con terapia cognitivo conductual o psicoterapia interpersonal y logran solo una respuesta mínima (mejoría de menos del 25%), se recomienda cambiar a otra psicoterapia. Otras alternativas de psicoterapia razonables para la depresión posparto resistente a la terapia, incluyen la activación conductual, el asesoramiento no directivo, la psicoterapia psicodinámica o la adición de fármacos antidepresivos, ante la persistencia de una mínima respuesta o resistencia pese a los cambios mencionados anteriormente (22).

Respecto a las pacientes resistentes al tratamiento con depresión mayor postnatal de gravedad leve a moderada, pueden no responder al tratamiento inicial y la respuesta normalmente es una reducción de los síntomas de referencia de más de un 50 por ciento (19).

2. DEPRESIÓN POSTPARTO SEVERA

Las pacientes gravemente enfermas suelen reportar la ideación y el comportamientos suicidas, por lo general demuestran un deterioro obvio del funcionamiento y a menudo manifiestan un mal juicio, que coloca al paciente y a otros (incluido el recién nacido y demás niños a cargo de la paciente), en riesgo de daño inminente.

También, es más probable que las pacientes con depresión posparto severa desarrollen complicaciones tales como rasgos psicóticos y rasgos catatónicos.

Las pacientes con depresión severa deben ser referidas a un psiquiatra para el manejo y a menudo requiere hospitalización, para tratar la depresión

mayor con rasgos psicóticos o catatónicos, su tratamiento no se discutirá en este artículo (28).

Respecto al manejo de las pacientes con depresión posparto severa, la psicoterapia casi siempre se indica como un adyuvante a la farmacoterapia (que se basa en la utilización de medicamentos antidepresivos) y se recomienda que reciban psicoterapia inicial y se siga evaluando su progreso hasta que respondan.

Además, para las pacientes con este tipo de depresión que se encuentran amamantando, se sugieren medicamentos antidepresivos en base a su eficacia en ensayos aleatorios, ya que estos están más disponibles en la práctica médica y su uso es más beneficioso en combinación de pautas en la práctica múltiple con psicoterapia (27).

• Farmacoterapia

Existe un consenso general de que los beneficios de los antidepresivos superan los riesgos potenciales para el bebé, considerando que son típicamente bajos (27,29, 30).

La evidencia indirecta que apoya el uso de antidepresivos para la depresión posparto incluye varios ensayos aleatorios que excluyeron a las pacientes que estaban amamantando. Estos ensayos han demostrado que numerosos antidepresivos (p. ej., inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de norepinefrina (bupropión y mirtazapina); pueden ser utilizados eficazmente a la población general de pacientes con depresión severa y la población de madres con este tipo de depresión se pueden ver beneficiadas (31,32).

Dentro de los antidepresivos más usados y con mayor evidencia se encuentran los ISRS, de elección la paroxetina o sertralina para el tratamiento inicial; debido a que los efectos adversos en los lactantes han demostrado ser más bajos; además los estudios sugieren que la paroxetina y la sertralina, son generalmente indetectables en sangre de los lactantes que se exponen a través de la leche materna. Sin embargo, el citalopram también es un alternativa razonable (27).

CONCLUSIÓN

La depresión posparto es una de las complicaciones más comunes en el puerperio, por ende es fundamental la detección clínica temprana de esta patología; a partir de una evaluación integral de los factores de riesgo a nivel familiar y social; como lo es la violencia intrafamiliar, drogadicción, conflictos de pareja, problemas legales, entre otros. Además de valorar antecedentes psiquiátricos de depresión posparto previos y/o otros trastornos psiquiátricos como la bipolaridad.

Debido a que todos estos antecedentes patológicos en la madre, aumentan el riesgo de cursar nuevamente con episodios depresivos de mayor intensidad durante el puerperio, ansiedad, ataques de pánico y episodios con características psicóticas.

La sospecha de esta patología por parte del personal de salud, es de suma importancia para poder reconocer clínicamente este trastorno; que a pesar de no cumplir con todos los criterios de diagnóstico como tal; se logre la prevención de madres con inicio de los síntomas. Esto con el fin de evitar

posibles complicaciones que impliquen trastornos mentales en la madre, en el proceso de lactancia, apego entre la madre y el producto, así como problemas de comportamiento y desarrollo del niño a futuro. También como parte del correcto diagnóstico, se debe diferenciar otras patologías de origen orgánico como hipotiroidismo, anemia por deficiencia de hierro y otros trastornos de ánimo; como posibles causas subyacentes e instaurar su respectivo tratamiento en cada caso.

Respecto al manejo terapéutico, tomando a la psicoterapia como pilar principal para todos los diferentes niveles de severidad, se recomienda la psicoterapia como opción de primera línea de tratamiento para mujeres con depresión posparto de leve a moderada, siempre valorando su progreso y respuesta, para depresiones de moderadas a severas, asociar la psicoterapia al uso de antidepresivos aprobados para el período de lactancia; debido a que los beneficios de los antidepresivos superan los riesgos potenciales para el bebé, en este tipo de depresión. Pacientes con síntomas graves, como ideación suicida coloca a la paciente y a otros (incluido el recién nacido y demás niños a cargo de la paciente), en riesgo de daño inminente. Por lo que se aconseja que en este tipo de casos, deban ser referidos al psiquiatra lo antes posible, así como tomar medidas de protección tanto para la madre como para su recién nacido o demás hijos y valorar su hospitalización. Debido a que este trastorno es un desorden potencialmente devastador que puede sobrellevar grandes consecuencias en la vida de la mujer y sus hijos.

AGRADECIMIENTOS

En agradecimiento a la colaboración y ayuda brindada de las Doctoras: Sofía de

los Ángeles Mora Agüero y Mariam Lucía Soto Solís.

REFERENCIAS

1. Gavin NI, Gaynes BN, Lohr KN, Meltzer-Brody S, Gartlehner G, Swinson T. Perinatal depression: a systematic review of prevalence and incidence. *Obstet Gynecol.* 2005; 106 (5 Pt 1): 1071-1083. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000183597.31630.db>
2. DeCherney, Alan H *Diagnostico y tratamiento ginecoobstetricos.* 11ed. Mexico: McGraw Hill; 2014. 367-368 p.
3. Epperson CN. Postpartum major depression: detection and treatment. *Am Fam Physician.* 1999; 59(8): 2247-2254.
4. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders.* 5th ed. 2. Arlington: American Psychiatric Association; 2014. 123-125 p.
5. Logsdon MC, Wisner KL, Pinto-Foltz MD. The impact of peripartum depression on mothering. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2006; 35(5): 652-658. <https://doi.org/10.1111/j.1552-6909.2006.00087.x>
6. Nock M, Borges G, Bromet E, Cha C, Kessler R, Lee S. Suicide and suicidal behavior. *Epidemiol Rev.* 2008; 30(1): 133-154. <https://doi.org/10.1093/epirev/mxn002>
7. Friedman S, Hrouda D, Holden C, Noffsinger S, Resnick P. Filicide-suicide: common factors in parents who kill their children and themselves. *J Am Acad Psychiatry Law.* 2005; 33(4): 496-504.
8. Guille C, Newman R, Fryml LD, Lifton CK, Epperson CN. Management of postpartum depression. *J Midwifery Womens Health.* 2013; 58(6): 643-653. <https://doi.org/10.1111/jmwh.12104>
9. Borget D, Grace J, Whitehurst L. A review of maternal and paternal filicide. *J Am Acad Psychiatry Law.* 2007; 35(1): 74-82
10. Shariatpanaahi MV, Shariatpanaahi ZV, Moshtaaghi M, Shahbaazi SH, Abadi A. The relationship between depression and serum ferritin level. *Eur J Clin Nutr.* 2007; 61 (4): 532-535. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602542>
11. Corwin EJ, Murray-Kolb LE, Beard JL. Low hemoglobin level is a risk factor for postpartum depression. *J Nutr.* 2003; 133 (12): 4139-4142. <https://doi.org/10.1093/jn/133.12.4139>
12. Bodnar LM, Siega-Riz AM, Miller WC, Cogswell ME, McDonald T. Who should be screened for postpartum anemia? An evaluation of current recommendations. *Am J Epidemiol* 2002; 156 (10): 903-912. <https://doi.org/10.1093/aje/kwf134>
13. Murray-Kolb LE, Beard JL. Iron deficiency and child and maternal health. *Am J Clin Nutr* 2009;89(3) :946S-950S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.26692D>
14. Ludwig H, Strasser K. Symptomatology of anemia. *Semin Oncol.* 2001; 28(Suppl 8): 7 - 14. [https://doi.org/10.1016/S0093-7754\(01\)90206-4](https://doi.org/10.1016/S0093-7754(01)90206-4)
15. Myint AM, Leonard BE, Steinbusch HW, Kim YK. Th1, Th2, and Th3 cytokine alterations in major depression. *J Affect Disord.* 2005 Oct; 88(2): 167-173. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2005.07.008>
16. Sines E, Uzma S, Wall S, Worley H. Postnatal care: A critical opportunity to save mothers and newborns [Internet]. *Policy Perspectives on Newborn Health-Saving Newborns Lives.* Washington: Population reference bureau. 2007 [citado: 15-02-2019]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/242720964_Postnatal_Care_A_Critical_Opportunity_to_Save_Mothers_and_Newborns

17. Yonkers KA, Vigod S, Ross LE. Diagnosis, pathophysiology, and management of mood disorders in pregnant and postpartum women. *Obstet Gynecol.* 2011 Apr; 117(4): 961-77. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31821187a7>
18. Putnam K, Robertson-Blackmore E, Sharkey K, Payne J, Bergink V, Munk-Olsen T, et al. Heterogeneity of postpartum depression: a latent class analysis. *Lancet Psychiatry.* 2015 Jan; 2(1): 59-67. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(14\)00055-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(14)00055-8)
19. Stein A, Pearson RM, Goodman SH, Rapa E, Rahman A, McCallum M, et al. Effects of perinatal mental disorders on the fetus and child. *Lancet.* 2014 Nov 15; 384(9956): 1800-1819. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61277-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61277-0)
20. Larsen ER, Damkier P, Pedersen LH, Fenger-Gron J, Mikkelsen RL, Nielsen RE, et al. Use of psychotropic drugs during pregnancy and breast-feeding. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2015; 132(S445). <https://doi.org/10.1111/acps.12479>
21. Lynch D, Laws KR, McKenna PJ. Cognitive behavioural therapy for major psychiatric disorder: does it really work? A meta-analytical review of well-controlled trials. *Psychol Med.* 2010 Jan; 40(1): 9-24. <https://doi.org/10.1017/S003329170900590X>
22. Barth J, Munder T, Gerger H, Nüesch E, Trelle S, Znoj H, et al. Comparative efficacy of seven psychotherapeutic interventions for patients with depression: a network meta-analysis. *PLoS Med.* 2013 ;10(5): e1001454. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001454>
23. Miniati M, Callari A, Calugi S, Rucci P, Savino M, Mauri M, et al. Interpersonal psychotherapy for postpartum depression: a systematic review. *Arch Womens Ment Health.* 2014 Aug; 17(4): 257-268. <https://doi.org/10.1007/s00737-014-0442-7>
24. Dennis CL. Psychosocial interventions for the treatment of perinatal depression. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2014 Jan; 28(1): 97-111. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2013.08.008>
25. Cooper PJ, Murray L, Wilson A, Romaniuk H. Controlled trial of the short- and long-term effect of psychological treatment of post-partum depression. I. Impact on maternal mood. *Br J Psychiatry.* 2003 May; 182: 412-419. <https://doi.org/10.1192/bjp.182.5.412>
26. Scope A, Leaviss J, Kaltenthaler E, Parry G, Sutcliffe P, Bradburn M, et al. Is group cognitive behaviour therapy for postnatal depression evidence-based practice? A systematic review. *BMC Psychiatry.* 2013 Nov 28;13:321. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-13-321>
27. O'Hara MW, McCabe JE. Postpartum depression: current status and future directions. *Annu Rev Clin Psychol.* 2013; 9: 379-407. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-050212-185612>
28. Fink M, Taylor MA. The catatonia syndrome: forgotten but not gone. *Arch Gen Psychiatry.* 2009 Nov; 66(11): 1173-1177. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.141>
29. Meltzer-Brody S, Jones I. Optimizing the treatment of mood disorders in the perinatal period. *Dialogues Clin Neurosci.* 2015 Jun;17(2):207-218.
30. Kim DR, Epperson CN, Weiss AR, Wisner KL. Pharmacotherapy of postpartum depression: an update. *Expert Opin Pharmacother.* 2014 Jun; 15(9): 1223-1234. <https://doi.org/10.1517/14656566.2014.911842>
31. Singh SP, Singh V, Kar N. Efficacy of agomelatine in major depressive disorder: meta-analysis and appraisal. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2012 Apr;15(3):417-428. <https://doi.org/10.1017/S1461145711001301>
32. Milgrom J, Gemmill AW, Ericksen J, Burrows G, Buist A, Reece J. Treatment of postnatal depression with cognitive behavioural therapy, sertraline and combination therapy: a randomised controlled trial. *Aust N Z J Psychiatry.* 2015 Mar; 49(3): 236-245. <https://doi.org/10.1177/0004867414565474>

Gangrena de Fournier: generalidades

Fournier's gangrene: generalities



¹Dra. Tatiana Vargas Rubio

Investigadora independiente, Heredia, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0002-4635-7975>

²Dra. Sofía de los Ángeles Mora Agüero

Investigadora independiente, Heredia, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0001-5032-6760>

³Dra. Ana Sofía Zeledón Aguilera

Investigadora independiente, Heredia, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0001-6542-4240>

RECIBIDO

03/04/2019

CORREGIDO

11/04/2019

ACEPTADO

30/04/2019

RESUMEN

La gangrena de Fournier es una patología poco frecuente, más frecuente en los hombres que en las mujeres, pero con índices de mortalidad bastante elevados. La cual se caracteriza por una fascitis necrotizante rápidamente progresiva del área perianal y genitourinaria, asociada a diversos factores de riesgo. Dada la elevada mortalidad y complicaciones es fundamental conocer los hallazgos clínicos y de imagen que puedan sugerir esta patología para un diagnóstico oportuno, siendo fundamental el tratamiento temprano y agresivo de esta patología.

PALABRAS CLAVE: gangrena de Fournier; infecciones de los tejidos blandos; perineo.

ABSTRACT

Fournier's gangrene is a rare pathology, more frequent in men than in women, but with quite high mortality rates. Which is characterized by rapidly progressive necrotizing fasciitis of the perianal and genitourinary area, associated with various risk factors. Given the high mortality and complications, it is essential to know the clinical and imaging findings that may suggest this pathology for an opportune diagnosis, for the early and aggressive treatment of this pathology.

KEYWORDS: Fournier gangrene; soft tissue infections; perineum.

¹Médico general, graduada de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED). tavaru0309@gmail.com

²Médico general, graduada de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED), código médico 14657 sofimo2291@gmail.com

³Médico general, graduada de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED), código médico 14569 sofiazeledon@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La gangrena de Fournier (GF), es una fascitis necrotizante rápidamente progresiva del área perianal y genitourinaria que afecta más a hombres que a mujeres. Las tasas de mortalidad reportadas por esta causa son altas, por lo que es importante conocer los hallazgos clínicos que sugieran esta patología para su adecuado diagnóstico y tratamiento (1).

La GF tiene un fondo histórico que data desde la era hipocrática. Desde 1871, Joseph Jones hizo las primeras descripciones de esta enfermedad. Posteriormente en 1883, Jean Alfred Fournier, médico dermatólogo francés, especialista en enfermedades de transmisión sexual, reportó un tipo de gangrena fulminante como consecuencia de su experiencia con cinco pacientes masculinos con lesiones en sus genitales; es tras el descubrimiento de este médico que se llamó "gangrena de Fournier" a esta patología. Posteriormente a principios del siglo XIX, fueron llamadas "úlceras malignas" o "gangrena pútrida". Luego en 1952, B. Wilson lo llamó "Fascitis Necrotizante" basándose en una descripción detallada de la infección y la necrosis de la fascia (2).

Esta revisión bibliográfica tiene como objetivo exponer los aspectos generales sobre la gangrena de Fournier, su etiología, características clínicas, métodos diagnósticos, clasificación de severidad y su tratamiento, ya que a pesar de ser un padecimiento raro en la población en general, tiene altas tasas de mortalidad en los pacientes que la presentan.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para esta revisión bibliográfica se buscó información en diversas fuentes, entre ellas Pubmed y Scientific Electronic Library Online, bajo los términos "fascitis necrotizante" y "gangrena de Fournier". La búsqueda fue enfocada en las generalidades del tema, así como los puntos importantes en cuanto a diagnóstico y manejo. Se tomaron en cuenta artículos en español e inglés, además de artículos actualizados en los últimos años, una vez clasificada la información se redactó esta revisión.

EPIDEMIOLOGÍA

Es una enfermedad rara, especialmente en mujeres, ya que la incidencia reportada es 1.6 / 100,000 de la población masculina; los casos masculinos superan en número a los casos femeninos en una proporción de 10:1. La GF se observa principalmente en hombres de 40 a 50 años (1).

El mayor número de casos publicados ha sido realizado por Eke entre 1950 y 1999 utilizando la base de datos de Medline, en los que se evidenció un registro promedio de 97 casos por año, para un total de 1.726 casos. Pese al progreso en el cuidado clínico de pacientes con GF, la literatura reporta una alta tasa de mortalidad, alcanzando incluso el 20-43%, sin embargo esta es variable (4).

FACTORES DE RIESGO

Existen varias condiciones relacionadas con la aparición de la enfermedad. La diabetes mellitus ha sido identificada como la comorbilidad más prevalente en los pacientes con GF, ya que la



hiperglucemia afecta de manera directa las funciones de quimiotaxis, fagocitosis y respuesta inmune mediada por células (4).

Sin embargo, también se han identificado otros factores predisponentes como: obesidad, déficit neurológico, alcoholismo crónico, neoplasias malignas, consumo crónico de corticoesteroides, desnutrición, infección por el VIH, enfermedad vascular periférica e hipertensión arterial esencial (4).

ETIOLOGÍA

El informe inicial de esta patología suponía que la etiología de GF era idiopático; sin embargo ahora se sabe que la GF es el resultado de una infección polimicrobiana (Tipo I), que incluye patógenos tanto aerobios como anaerobios (3).

La fascitis necrotizante en términos globales se puede dividir en dos categorías microbiológicas: infección polimicrobiana (tipo I, la cual incluye la Gangrena de Fournier) y la monomicrobiana (tipo II) (5).

La infección necrotizante polimicrobiana (tipo I) es causada por bacterias aerobias y anaerobias, por lo general al menos una especie anaerobia como por ejemplo *Bacteroides*, *Clostridium* o *Peptostreptococcus*; estos se aíslan en combinación con alguna enterobacteria como *Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella* o *Proteus* y uno o más estreptococos anaerobios facultativos, que no sean del grupo A, como por ejemplo el *S. agalactiae* (6).

Concluyendo así que la GF generalmente es causada por

organismos facultativos tales como *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterococos*; junto con anaerobios tales como *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Clostridium*, anaerobios o *Streptococos Microaerófilos* (6).

FISIOPATOLOGÍA

La GF se caracteriza porque suele haber un punto de entrada en la piel que genera un desequilibrio entre inmunidad del huésped y la virulencia de los microorganismos, produciendo así enzimas como la colagenasa, la lecitinasa y exotoxinas, que llevan a una rápida multiplicación de microorganismos, a la destrucción de las barreras con la consiguiente dispersión de la enfermedad (7).

Las bacterias invasoras causan trombosis de los vasos que se encuentran en la hipodermis, lo que lleva a isquemia tisular la cual, además, es agravada por la presencia de edema (7,8). La isquemia tisular promueve la diseminación infecciosa que posteriormente conduce a necrosis de la piel. Esto también explica los fenómenos de dolor intenso que se observan, especialmente cuando las ramas de los nervios también se ven afectadas. Tales casos también pueden mostrar signos de hipoestesia / anestesia regional. La linfangitis y la linfadenopatía son raras debido a la trombosis de los vasos. Por otra parte el gas formado por bacterias anaerobias puede llevar a la crepitación del tejido subcutáneo (8).

PRESENTACIÓN CLÍNICA

La GF es un cuadro que se caracteriza porque en la mayor parte de los casos

inicia con dolor perianal o perineal, que a menudo es desproporcionado al hallazgo físico, acompañado de inflamación, eritema, edema o prurito en el área afectada (9).

Dicha inflamación puede iniciar con la aparición de una mancha negra, llamada signo de Brodie. A partir de este momento, la inflamación necrótica se propaga enérgicamente, se mueve a lo largo de los planos fasciales y se extiende hacia las áreas circundantes (perineo, escroto, hipogastrio y, en ocasiones, afecta la región desde el muslo hasta el diafragma), lo que causa un rápido deterioro de la condición general del paciente (10).

Puede haber además datos de afectación sistémica como taquicardia, hipotensión, astenia, palidez, así como olor fétido y secreción purulenta en el área. Entre las 24 a 48 horas puede aparecer crepitación, la cual sugiere la presencia de bacterias productoras de gas como los Clostridium; sin embargo, la ausencia de esta no la excluye; conforme la infección avanza hay mionecrosis, celulitis y fascitis (7).

De acuerdo con el informe de Ersay et al, los casos de GF se presentan principalmente con dolor perianal o escrotal seguido de taquicardia, secreción purulenta del perineo, crepitación y fiebre. Por otro lado, Ferreira et al, informaron que la inflamación escrotal, la fiebre y el dolor eran los síntomas más comunes (3).

Las manifestaciones cutáneas macroscópicas aparecen posterior al daño iniciado a nivel del tejido subcutáneo y fascial. Por tanto, las lesiones evidentes de la piel son de menor extensión que el daño en los tejidos profundos (11).

También se pueden presentar complicaciones cardiovasculares, respiratorias, renales, metabólicas, hemorrágicas e incluso psicológicas en el postoperatorio de pacientes complicados, esto por la posible deformidad local y repercusión en la actividad sexual (12).

PRONÓSTICO

Es probable el desarrollo de sepsis y shock séptico, que junto con la falla multiorgánica son la causa más frecuente de muerte de los pacientes (13).

Existen diversos sistemas de puntuación para clasificar la severidad de la GF. Laor y sus colaboradores desarrollaron un sistema de estadificación de severidad (Índice de severidad de la Gangrena de Fournier) (ver **TABLA 1**), utilizando los signos vitales y datos de laboratorio. Este índice es útil en para determinar el pronóstico y la mortalidad que presentan los pacientes con GF (13). Según este estadiaje con puntuación mayor a 9 hay un 75% de mortalidad, mientras que con un puntaje menor a 9 las tasas de sobrevivencia son del 78% (13). Existe controversia sobre este índice, autores como Tuncel et al. no recomiendan el uso de este índice como predictor de severidad de la enfermedad, ya que no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre su valor y la mortalidad (4).

Si bien la literatura reporta diversos factores con relevancia estadística para determinar la mortalidad de pacientes con GF, el índice de Laor sigue siendo la herramienta de mayor significancia a la hora de determinar la mortalidad en estos pacientes. Otro factor importante al determinar la mortalidad es la superficie corporal afectada. En contraparte es

TABLA 1. Índice de Laor o Índice de Severidad de la Gangrena de Fournier

Variables Fisiológicas	Valores Anormales Elevados				Valores Normales	Valores Anormales Bajos			
	+4	+3	+2	+1		+1	+2	+3	+4
Temperatura °C	> 41	39-40.9	-	38.5-39.8	36-37	34-35.9	32-33.9	30-31.9	< 29.9
Frecuencia Cardíaca (lpm)	> 180	140-179	110-139	-	70-109	-	55-69	40-54	<39
Frecuencia Respiratoria (rpm)	> 50	35-49	-	25-34	12-24	10-11	6-9	-	<5
Sodio Sérico (mmol/L)	> 180	160-179	155-159	150-154	130-149	-	120-129	111-119	<110
Potasio Sérico	> 7	6-6.9	-	5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9	-	<2.5
Creatinina Sérica (mg/100mL, si falla renal aguda x 2)	> 3.5	2-3.4	1.5-1.9	-	0.6-1.4	-	< 0.6	-	-
Hematocrito (%)	> 60	-	50-59.9	46-49.9	30-45.9	-	20-29.9	-	<20
Leucocitos (total/mm ³ x 1000)	> 40	-	20-39.9	15-19.9	3-14.9	-	1-2.9	-	<1
Bicarbonato (venoso, mmol/L)	> 52	41-51.9	-	32-40.9	22-31.9	-	18-21.9	15-17.9	<15

Fuente: Rodríguez et al. Gangrena de Fournier. Revista Médica Sanitas, 2015. 18(4): 212-219

importante recalcar que, pese a que la diabetes mellitus es la enfermedad de base que con mayor frecuencia se reporta, esta no tiene significancia estadística para determinar la mortalidad de los pacientes (4).

Por otra parte, Tsung-Yen et al. tras descubrir que la mayoría de los estudios mostraron que solo algunos de estos factores se asociaron con mayor mortalidad, hicieron un estudio en el 2014, en el que aplican el “Índice de Severidad de la Gangrena de Fournier Simplificado”, este toma como parámetros los niveles séricos de

creatinina, potasio y hematocrito, los cuales parece que están significativamente asociados con la mortalidad del paciente, además son rápidos y fáciles de usar en el diagnóstico inicial. Agregado a esto, en este estudio concluyeron que la enfermedad renal en pacientes con GF es determinante en los índices de severidad y mortalidad (14).

DIAGNÓSTICO

La sospecha de la GF es clínica, pero el diagnóstico certero, es histológico, al

comprobar la presencia de fascitis necrotizante (13).

Dicha sospecha clínica de GF se basa principalmente en los hallazgos clínicos de fluctuación, crepitación, sensibilidad localizada y heridas de los genitales y el perineo. En la mayoría de los casos, los estudios imaginológicos no son necesarios ni deseables; bajo ninguna circunstancia, la cirugía debe retrasarse significativamente para obtener imágenes de cualquier tipo. Sin embargo, las modalidades de imagen pueden ser útiles en casos en que la presentación es atípica o cuando existe duda con respecto a la verdadera extensión de la enfermedad (15).

Dentro de los métodos de imagen que se utilizan en el diagnóstico de GF están la radiografía, la ecografía, la tomografía computarizada y la resonancia magnética (16).

La radiografía puede detectar enfisema subcutáneo, sin embargo la ausencia de este, que se demuestra en el 10% de los pacientes, no excluye el diagnóstico de GF (15,16).

Los hallazgos del ultrasonido que sugieren GF incluyen focos hiperecoicos que muestran artefactos, lo que causa un sombreado "sucio", que representa gas en los tejidos; además el ultrasonido es útil para diferenciar GF de hernias inguinales (15).

La tomografía computarizada, juega un papel importante en el diagnóstico, dentro de los hallazgos de la tomografía computarizada se incluyen engrosamiento fascial asimétrico, colecciones de líquido, formación de abscesos, formación de cadenas de grasa alrededor de las estructuras involucradas y enfisema subcutáneo, aparte de esto es útil en la evaluación de

la extensión de la enfermedad, para guiar el tratamiento quirúrgico adecuado (15).

La resonancia magnética ofrece un importante complemento diagnóstico en el manejo de la GF, esta es más útil que la radiografía convencional para especificar el rango de infección e incluso es más útil que la tomografía computarizada para planificar cualquier intervención quirúrgica (15).

TRATAMIENTO

El tratamiento de la GF requiere desbridamiento quirúrgico rápido y agresivo de los tejidos necróticos, esto además de tratamiento antibiótico de amplio espectro (3).

El tratamiento con antibióticos de amplio espectro (penicilina, metronidazol y cefalosporina de tercera generación más gentamicina) debe administrarse antes de la cirugía y debe corroborarse dicha cobertura según los resultados de los análisis de cultivos. Durante el desbridamiento quirúrgico, todas las áreas necróticas deben eliminarse y los desbridamientos deben repetirse si la necrosis continúa (3).

Una parte importante de la terapia de GF es la buena higiene local, los vendajes de las heridas deben cambiarse mínimo dos veces al día, esto además de la administración de analgésicos y antipiréticos (10).

Es esencial monitorizar de cerca a los pacientes para detectar signos tempranos de Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda e Insuficiencia Renal, así como para la detección y tratamiento temprano de otras posibles complicaciones. Además, en casos severos, debido a la extensa pérdida de tejido y la sepsis concomitante, algunos

pacientes tienen necesidades metabólicas incrementadas, que se tratan mejor con nutrición parenteral (10). No es infrecuente que se requiera de orquiectomía, cistostomía o colostomía de desviación, dependiendo de la extensión de la infección, si esta ha llegado al escroto, el área perineal o la pared abdominal inferior, respectivamente (8).

En caso de shock séptico, es indispensable la reposición con abundantes líquidos, cristaloides y coloides de ser necesario, además la infusión con vasopresores, sin dejar de lado la cobertura con antimicrobianos de amplio espectro (17).

La literatura expone que lo primordial en el manejo de la GF es la cirugía, sin embargo, en pacientes que tienen contraindicación para procedimientos quirúrgicos, existen terapias menos invasivas tales como la terapia con oxígeno hiperbárico y medicamentos especiales que aceleren el crecimiento tisular, los cuales pueden ser útiles, especialmente en pacientes con un Índice de Laor < 9.

CONCLUSIÓN

La Gangrena de Fournier es un cuadro patológico poco frecuente pero potencialmente mortal, en el que la sospecha clínica tiene una predicción elevada del mismo, por lo que un buen

examen físico e historia clínica detallados son fundamentales, además de tener en cuenta las comorbilidades del paciente que muchas veces influyen en el pronóstico del mismo.

Ante la sospecha de un paciente con Gangrena de Fournier lo más importante es hacer el diagnóstico temprano, esto dada la rapidez con la que evolucionan y se deterioran estos pacientes, por tanto la demora en su diagnóstico puede definir la vida o la muerte en quienes la presentan.

Con esta revisión se concluye que, ante un caso de Gangrena de Fournier, por lo aparatoso del cuadro, es vital el diagnóstico temprano que permita así iniciar inmediatamente el tratamiento adecuado para estos pacientes; dicho abordaje debe ser agresivo, sin escatimar en opciones terapéuticas tanto médicas como quirúrgicas, con cobertura antibiótica de amplio espectro así como debridamiento del sitio afectado y, en pacientes que tengan alguna contraindicación para ser sometidos a cirugía, ofrecerles otras opciones de tratamiento tales como la terapia con oxígeno hiperbárico, esto con el fin de mejorar la expectativa de vida en estos pacientes.

AGRADECIMIENTO

Se agradece a la Dra. Mariana Solís por la contribución a esta revisión.

REFERENCIAS

1. Althunayyan S, Karamitosos E. Fournier's Gangrene in an Obese Female in Third Trimester of Pregnancy. Saudi Medical Journal. 2018; 39(4): 415-418. <https://doi.org/10.15537/smj.2018.4.21780>

2. Romero Cabello R, Gracida Mancilla N, Romero Feregrino R, Romero Feregrino R. A case report of a woman with Fournier's gangrene and morbid obesity. *Revista Latinoamericana de Patología Clínica*. 2016; 63(2): 82-86. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2016/pt162e.pdf>
3. Oguz A, Gümüş M, Turkoglu A, Bozdağ Z, Veli Ülger B, Agaçayak E et al. Fournier's Gangrene: A Summary of 10 Years of Clinical Experience. *Official Journal of the Internacional College of Surgeons*. 2015; 100(5): 934-941. <https://doi.org/10.9738/INTSURG-D-15-00036.1>
4. Camargo L, García Perdomo H. Gangrena de Fournier: revisión de factores determinantes de mortalidad. *Revista Chilena de Cirugía*. 2016; 68(3): 273-277. <https://doi.org/10.1016/j.rchic.2015.11.003>
5. Yildiz H, Yombi J. Necrotizing Soft-Tissue Infections. *New England Journal of Medicine*. 2018; 378(10): 970-971. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1800049>
6. Horn C, Wesp B, Fiore N, Rasane R, Torres M, Turnbull I et al. Fungal Infections Increase the Mortality Rate Three-Fold in Necrotizing Soft-Tissue Infections. *Surgical Infection Society Article*. 2017; 18(7): 793-798. <https://doi.org/10.1089/sur.2017.164>
7. Devia M, García Casilimas G, Rodríguez Vera A, Jaramillo M, Redondo Á, Flórez P et al. Gangrena de Fournier en una mujer joven, reporte de caso y revisión de la literatura. *Revista Médica Sanitas*. 2016; 19(3): 151-158. Disponible en: http://www.unisanitas.edu.co/Revista/60/GANGRENA_DE_FOURNIER_EN_UNA_MUJER_JOVEN_R_EPORTE_DE_CASO_Y_REVISION_DE_LA_LITERATURA.pdf
8. Misiakos E, Bagias G, Patapis P, Sotiropoulos D, Kanavidis P, Machairas A. Current Concepts in the Management of Necrotizing Fasciitis. *Frontiers in Surgery*. 2014; 1: 00036. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2014.00036>
9. Zagli G, Cianchi G, Degl'Innocenti S, Parodo J, Bonetti L, Prosperi P et al. Treatment of Fournier's Gangrene with Combination of Vacuum-Assisted Closure Therapy, Hyperbaric Oxygen Therapy, and Protective Colostomy. *Case Report in Anesthesiology*. 2011; 2011: Article ID 430983. <https://doi.org/10.1155/2011/430983>
10. Kuzaka B, Wróblewska M, Borkowski T, Kawecki D, Kuzaka P, Młynarczyk G et al. Fournier's Gangrene: Clinical Presentation of 13 Cases. *Medical Science Monitor*. 2018; 24: 548-555. <https://doi.org/10.12659/MSM.905836>
11. Zárate A, Ortiz D. Gangrena de Fournier [internet]. Providencia: Facultad de Medicina UFT; 2014 [citado 14 de febrero de 2019]. Disponible en: <http://www.medfinis.cl/img/manuales/gangrena.pdf>
12. Muñoz Medina C, Pérez Herrera K, Luisa C. Gangrena de Fournier: reporte de un caso. *Revista Hispanoamericana de Ciencias de la Salud*. 2018; (3): 103-106. Disponible en: <http://www.uhsalud.com/index.php/revhispano/article/view/312>
13. Rodríguez Vera A, Larios García C, García Casilimas G, Rodríguez Sabogal I, López Pérez J. Gangrena de Fournier. *Revista Médica Sanitas*. 2015; 18(4): 212-219. Disponible en: http://www.unisanitas.edu.co/Revista/57/GANGRENA_DE_FOURNIER.pdf
14. Lin T, Ou C, Tzai T, Tong Y, Chang C, Cheng H et al. Validation and simplification of Fournier's gangrene severity index. *International Journal of Urology*. 2014; 21: 696-701. <https://doi.org/10.1111/iju.12426>
15. Chennamsetty A, Khourdaji I, Burks F, Killinger K. Contemporary diagnosis and management of Fournier's gangrene. *Therapeutic Advances in Urology*. 2015; 7(4): 203-215. <https://doi.org/10.1177/1756287215584740>
16. Chernyadyev S, Ufimtseva M, Vishnevskaya I, Bochkarev Y, Ushakov A, Beresneva T et al. Fournier's Gangrene: Literature Review and Clinical Cases. *Urologia Internationalis*. 2018; 101(1): 91-97. <https://doi.org/10.1159/000490108>
17. Barquero Argüello M. Las Bases de la Gangrena de Fournier. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica*. 2016; 73 (619): 343-346. Disponible en: <https://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/619/art25.pdf>

Tumor del saco vitelino (seno endodérmico) testicular en edad pediátrica

Testicular yolk sac (endodermal sinus) tumor in the pediatric age



¹**Dra. Jimena María Segura Guevara**

Investigador independiente, San José, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0002-0887-3717>

²**Dra. Mariana Peña Miranda**

Investigadora independiente, San José, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0003-0753-7217>

³**Dra. Valeria Nicole Molina Jiménez**

Investigadora independiente, San José, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0001-5359-9473>

RECIBIDO

20/03/2019

CORREGIDO

15/04/2019

ACEPTADO

30/04/2019

RESUMEN

Los tumores del saco vitelino (TSV) representan los tumores de células germinales (TCG) testiculares malignos más frecuentes en la edad pediátrica. Dicha neoplasia, al igual que los otros subtipos de TCG, se han visto vinculados con factores de riesgo tales como criptorquidia, historia familiar de neoplasia testicular o TCG, alteraciones genéticas y microlitiasis testicular. La edad de presentación en la mayoría de los casos ronda los 16 y 17 meses de edad. En general, se presentan como masas testiculares asintomáticas, por lo que comúnmente los padres o los médicos de atención primaria son los primeros en identificarlas. Los TSV característicamente son productores de alfa feto proteína (AFP), por lo que este se considera el marcador serológico más importante, para el diagnóstico y el seguimiento posterior al tratamiento. El ultrasonido escrotal se considera la herramienta diagnóstica más importante para la caracterización de las masas testiculares. Se dice que por lo general los tumores del saco vitelino se presentan como masas sólidas, con gran hipervascularidad. La mayoría de los pacientes se presentan inicialmente con enfermedad estadio I, siendo la orquiectomía radical la única terapia requerida en esta fase. En casos más avanzados, la implementación de quimioterapia con platinos, ha demostrado mejorar la sobrevida.

PALABRAS CLAVE: tumor del seno endodérmico; neoplasias de

¹ Médico general, graduado de la Universidad de Costa Rica (UCR).
segurajime01@gmail.com

² Médico general, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR).
mariana.penam193@gmail.com

³ Médico general, graduada de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED).
vale.molina06@gmail.com

células germinales y embrionarias; alfa feto proteína; criptorquidismo.

ABSTRACT

Yolk sac tumors (YST) represent the most frequent malignant testicular germ cell tumors (GCT) in the pediatric age. This neoplasm, like the other subtypes of GCT, have been linked to risk factors such as cryptorchidism, family history of testicular neoplasia or GCT, genetic alterations and testicular microlithiasis. The age of presentation in most cases is around 16 and 17 months of age. In general, they present as asymptomatic testicular masses, so that parents or primary care physicians are usually the first to identify them. YST characteristically produce alpha fetoprotein (AFP), so this is considered the most important serological marker for diagnosis and follow-up after treatment. Scrotal ultrasound is considered the most important diagnostic tool for the characterization of testicular masses. It is said that in general the yolk sac tumors present as solid masses, with great hypervascularity. The majority of patients present initially with stage I disease, with radical orchiectomy being the only therapy required in this phase. In more advanced cases, the implementation of platinum-based chemotherapy has been shown to improve survival.

KEYWORDS: endodermal sinus tumor; neoplasms, germ cell and embryonal; alpha fetus protein; cryptorchidism.

INTRODUCCIÓN

Los tumores de células germinales (TCG) son raros en la edad pediátrica, con una incidencia general estimada en 0.9 de cada 100 000 niños de hasta 15 años. Sin embargo, la incidencia ha ido en aumento, y la morbilidad asociada se ha duplicado durante los últimos 40 años (1). Presentan dos picos de incidencia, siendo el primero más pequeño a los tres años, y el segundo más grande en la adolescencia (2). En la literatura, se ha reportado que generalmente el 80% de los que se diagnostican son benignos, y el otro 20% malignos. Los tumores testiculares representan el 10% de los TCG en la edad pediátrica y el 30% de los TCG malignos (3). Los tumores malignos en niños más pequeños son principalmente tumores del saco vitelino, mientras que en niños mayores son de

mayor frecuencia los seminomas y los tumores mixtos (2).

Los TCG surgen a partir de una variación de la diferenciación normal de las células germinales, por lo que incluyen un grupo de neoplasias muy heterogéneas, con gran variabilidad en la histología y en los sitios de presentación. Los sitios extragonadales representan un 60% de los casos, siendo la presentación sacrococcígea la más frecuente, mientras que los sitios gonadales (ovario y testículos) representan un 40% en la edad pediátrica (3).

El tumor del seno endodérmico (TSE), o también conocido como tumor del saco vitelino, es el tumor maligno más frecuente y más agresivo en niños, representando aproximadamente 70-80% de todos los tumores testiculares malignos pre puberales (1). Las primeras caracterizaciones de dicho tumor,



enfocadas en edad pediátrica, fueron elaboradas en cuatro publicaciones entre los años 1950 y 1962, poco tiempo después de que la naturaleza de célula germinal fuera establecida por el Doctor Telium. El primer caso reconocible de TSE fue reportado en el año 1910 (4).

Dicha neoplasia puede hacer metástasis a ganglios linfáticos regionales, hígado, pulmón y cerebro. Este se caracteriza por la secreción de alfa feto proteína (AFP), la cual cuenta con una vida media de 5 días, por lo cual representa un marcador serológico de suma importancia para el diagnóstico, durante y después del tratamiento (3). Su presentación por lo general es una masa escrotal asintomática, por lo que su diagnóstico puede retrasarse si no se identifica la misma por parte de las padres o los médicos de atención primaria de los niños (1).

Debido al comportamiento maligno y silente que presentan estos tumores, y su baja incidencia, la siguiente revisión busca abordar de forma general dicha neoplasia, la presentación clínica y los diferentes métodos diagnósticos y de tratamiento, para que sea una patología que se tengan en mente y se pueda realizar un adecuado abordaje desde la atención primaria hasta la especializada.

MÉTODO

Para la presente revisión bibliográfica se utilizaron las herramientas google scholar y pub med, con las palabras claves “tumor testicular”, “tumores del saco vitelino”, “tumor del seno endodérmico”, “criptorquidia” y “tumores testiculares pediátricos”. Se estableció como filtro para la búsqueda, el rango de fecha de

publicación a partir del 2014. Además, se revisó del libro de referencia para Urología pediátrica, la última edición del Campbell-Walsh urología, específicamente el capítulo de “Oncología urológica pediátrica”. De dichas fuentes se obtuvieron publicaciones científicas y se revisaron para la recopilación de información y elaboración del presente escrito.

FACTORES DE RIESGO

1. Criptorquidia

La criptorquidia o testículos no descendidos es un diagnóstico clínico común en niños recién nacidos, y es uno de los factores de mayor riesgo para cáncer testicular. Su asociación es bien documentada desde los años 1940. Dicha condición incrementa la presentación de TCG testicular con un riesgo relativo de 3.7-7.5 veces más que la población con testículos escrotales. Se dice que alrededor del 10% de los casos de TCG ocurren en hombres con historia de criptorquidia, siendo mayor el riesgo en los casos de testículos intra-abdominales y de criptorquidia bilateral (en comparación con la unilateral) (5).

En un estudio que involucró a 16 983 hombres con diagnóstico de criptorquidia, el riesgo relativo de desarrollar cáncer testicular fue de 2.2 en aquellos que se les realizó la orquidopexia antes de los 13 años, en comparación con 5.4 en aquellos que se sometieron a la orquidopexia a los 13 años o después. Dichos resultados sugieren que el cambio hormonal que se sufre en la pubertad, puede jugar un papel en el riesgo de desarrollo de cáncer testicular en niños (6).

La Asociación Americana de Urología (AUA) publicó en el 2014 las guías para el manejo de los testículos no descendidos, donde indican que la orquidopexia debe realizarse antes del primer año de vida, basados en el número de cambios en la cantidad de células germinales que empieza posterior a esta edad (7). Por otro lado, la Asociación Canadiense de Urología (CUA) en sus guías del 2017 indican que su recomendación actual es de realizar la orquidopexia entre los primeros 6 y 18 meses de vida (8).

2. Historia familiar

Dentro de la literatura, se establece que aproximadamente de un 1-3% de los hombres afectados por un TCG testicular, presentan a un miembro de la familia con la misma enfermedad, lo que sugiere una predisposición hereditaria. Dentro de los estudios más grandes que se han realizado para estudiar casos control con historia de cáncer testicular, se evidenció que el factor de riesgo más importante para cáncer testicular era hereditario. El riesgo relativo de desarrollar cáncer testicular se incrementa de 8 a 10 veces más en hermanos y de 4 a 6 veces más en hijos de hombres con dichas neoplasias en comparación a hijos o hermanos sin parientes afectados (6).

Se ha descrito que la anticipación genética, puede estar presente en casos hereditarios de cáncer testicular, es decir que la edad de aparición de la enfermedad del hijo es más temprana que en el caso del padre.

En un estudio publicado en el 2018, donde se analizaron 7 998 parientes de niños con TCG, se reportó un número mayor del esperado de parientes, tanto femeninos como masculinos, portadores

de TCG. Sin embargo, fue significativo sólo en los parientes masculinos. Dichos resultados, indican los autores, prueba la hipótesis de que la agregación de TCG familiar ocurre tanto en hombres como en mujeres (9).

3. Microlitiasis testicular (MT)

La presencia de microlitiasis testicular se ha vinculado en distintas ocasiones con un aumento en el riesgo de desarrollo posterior de tumores testiculares malignos (10). Se reporta que su prevalencia general en hombres asintomáticos, va de 2.4-5.6%, y que incrementa con la edad. Existen diferentes condiciones a las que se ha vinculado la MT, siendo estas tanto benignas como malignas (criptorquidia, Síndrome de Down, Síndrome McCune-Albright, Síndrome Peuzr-Jeghers, carcinoma in situ y tumores de células germinales) (11).

En un estudio publicado en el 2017, se le realizó US escrotal a un total de 37 863 niños, de los cuales un 2.90% (83 niños) presentó microlitiasis testicular o microcalcificaciones, siendo estas en la mayoría de los casos bilaterales (78%) versus las unilaterales (21.97%). Dentro de los resultados, se reporta que en 4.64% de los niños con MT se identificó tumor, en comparación a 0.33% de los niños sin MT. Además, TCG malignos se identificaron en 2.8% de los pacientes con MT, versus un 0,12% de los niños sin MT. Esta investigación concluyó que existe una fuerte asociación entre MT y neoplasias testiculares primarias en la edad pediátrica, siendo así que los niños con MT tienen aproximadamente 22 veces más riesgo de desarrollar un TCG maligno que niños sin MT (10).

En el 2014, Suominen y colaboradores, realizaron una revisión de MT y su

asociación con tumores testicular, donde valoraron 54 diferentes publicaciones de dicho tema. Ellos plantearon finalmente, que la MT debe de ser considerada una condición benigna en la edad pediátrica, sin embargo dado que sí existe una asociación con malignidad testicular, no puede simplemente ser ignorado. En la actualidad no existen recomendaciones para el seguimiento de la MT basadas en evidencia fuerte, sin embargo ellos plantean una serie de recomendaciones propias basadas en su experiencia. Indican inicialmente que la auto-examinación testicular en niños mayores, con MT, es aconsejable. Para niños en la edad pre puberal, un chequeo clínico anual debería de ser ideal. Y por último, proponen que en los casos de pacientes de alto riesgo, es decir que cuenten con otros factores que incrementan el riesgo de malignidades testiculares, el plan de manejo debe de ser individualizado, y se debe de garantizar una vigilancia más activa, hasta el punto de plantear biopsias testiculares y/u orquiectomías tempranas en casos seleccionados (11).

GENÉTICA

La anomalía cromosómica más frecuente que se ha relacionado con las neoplasias intratubulares de las células germinales es el isocromosoma de 12p o i(12p). Se conoce que la alteración corresponde a un evento genético temprano (5).

Los TCG testiculares principalmente en la edad adolescente presentan en algunas ocasiones anomalías similares a las de los adultos, tales como la pérdida de los cromosomas 11, 13 y

18, y la ganancia de los cromosomas 7, 8 y X (5).

Específicamente de los tumores del seno endodérmico, la literatura reporta anomalías recurrentes en los tumores pre puberales. La presencia de una delección del brazo corto del cromosoma 1, se ha encontrado en el 80-100% de los casos estudiados (5). En un estudio en el 2015, los hallazgos más recurrentes fueron ganancias del 20q y pérdidas de 1p y 6q. Sin embargo, se establece que se sabe todavía muy poco acerca de los genes involucrados en el desarrollo de los tumores del seno endodérmico. La recurrencia de las anomalías cromosómicas en dichos tumores, como lo es la pérdida del 1p, hacen pensar que estas delaciones juegan un rol importante en la patogénesis (4).

PRESENTACIÓN CLÍNICA

1. Edad de presentación

Se reporta que en promedio, la edad de aparición en niños es entre los 16 y los 17 meses de edad, y sólo aproximadamente un 6% ocurren después de los 5 años de edad. En adultos jóvenes, los tumores del seno endodérmico también se pueden documentar, sin embargo en la mayoría de los casos forman parte de un tumor de células germinales mixto (4).

2. Características clínicas

Los tumores testiculares del seno endodérmico en general, cuentan con una presentación clínica muy similar, ya que se presentan como una masa testicular asintomática en gran parte de los casos (4). En el 2018, Song y colaboradores publicaron una

investigación en la que se estudiaron 21 casos de niños con tumores del saco vitelino. Ellos reportaron que en la totalidad de los casos estos fueron inicialmente identificados por los padres de los niños, como masas testiculares asintomáticas (12).

Por lo general, los tumores al diagnóstico rondan entre 1 a 12 centímetros como dimensión máxima (4). En otras ocasiones, siendo estas la minoría, la presencia de una hernia inguinoescrotal, o un hidrocele, pueden ser los hallazgos que lleven al diagnóstico de la neoplasia testicular. Aproximadamente de un 15% a 20% de los pacientes con tumor testicular, presentan hidrocele concomitante, lo cual puede jugar un papel retrasando el diagnóstico. Los TCG testiculares en general, deben de sospecharse y diferenciarse de otras patologías escrotales, tales como torsión testicular, ruptura, epididimitis y masas paratesticulares (13).

En casos aún más infrecuentes, la torsión de un testículo abdominal no descendido que contiene un tumor, se puede presentar como un dolor abdominal súbito (2).

Es importante recalcar, que a pesar de que la presentación bilateral es infrecuente y rara, a la hora de la exploración física, también se le debe de brindar atención al testículo contralateral, para descartar casos excepcionales en los que haya compromiso de ambos lados (14).

Dado que los tumores del saco vitelino testiculares no son hormonalmente activos, generalmente los paciente carecen de síntomas endocrinos relacionados, en contraste con los ejemplos de los mismo tumores ováricos,

que ocasionalmente sí son hormonalmente activos (4).

3. Estadiaje y metástasis al diagnóstico

Diferentes sistemas de estadiaje se utilizan para los pacientes en la edad pre puberal y post puberal. El publicado por el Grupo de Oncología Infantil ("The Children`s Oncology Group (COG)") (Tabla 1) debe de ser utilizado en niños pre puberales, mientras que el propuesto por El Comité Americano de Cáncer ("American Joint Committee on Cancer (AJCC)") se emplea para adolescentes peri y post puberales (13).

En más del 90% de los pacientes pre púberes, al diagnóstico se presentan como un estadio I, con metástasis en sólo el 20% de los casos (5). La metástasis ocurre típicamente por la vía hematogena en aproximadamente un 40% de los casos, a sitios como riñones y pulmones, y en un 27% de los casos por la vía linfática, generalmente a ganglios linfáticos retroperitoneales.

En un estudio en el 2015, se reportó que de los ocho pacientes que se presentaron con metástasis, estos lo desarrollaron previo al diagnóstico, o durante los 11 meses posteriores, por lo que sugieren que después de un seguimiento de 2 o 3 años, las recurrencias son improbables, y las visitas pueden irse disminuyendo hasta el alta (4).

MARCADORES SEROLÓGICOS

La medición de marcadores tumorales en pacientes pre puberales, se limita típicamente en la práctica clínica a la medición de alfa feto proteína (AFP). Dicho marcador es elaborado por los tumores del saco vitelino, el cual

TABLA 1. Estadiaje de los tumores de células germinales por el Grupo de Oncología Infantil

	Tumor Primario	Retroperitoneo y Metástasis	Marcadores Tumorales
Estadio I	Tumor limitado a testículo y completamente resecado por abordaje inguinal superior	No evidencia de enfermedad en retroperitoneo o metastásica	Marcadores tumorales normales después de disminución adecuada con vida media; o, si marcadores normales o desconocidos al diagnóstico, se debe de tener muestra negativa de nódulo retroperitoneal ipsilateral para confirmar enfermedad estadio I
Estadio II	Orquidectomía transescrotal; enfermedad microscópica en escroto o en cordón espermático > 5 cm del borde proximal	Nódulos linfáticos retroperitoneales involucrados, todos ≤ 2 cm	Marcadores tumorales aumentado tras adecuada vida media
Estadio III	Cualquier tumor primario	Nódulos retroperitoneales > 2 cm, pero compromiso visceral o abdominal	Cualquier marcador tumoral
Estadio IV	Cualquier tumor primario	Metástasis distal o compromiso visceral	Cualquier marcador tumoral

Fuente: elaborado por el autor con información tomada de: Grantham E, Caldwell B, Cost N. Current urologic care for testicular germ cell tumors in pediatric and adolescent patients. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations. 2016 02;34(2):65-75.

virtualmente representa todos los tumores testiculares primarios malignos en la edad pre puberal. Niveles séricos de AFP se encuentran elevados en aproximadamente un 90% de los niños con dicho tumor (15). Sin embargo, la inmunoreactividad a la AFP es variable, y un resultado negativo no excluye el diagnóstico de tumor de saco vitelino (4). Es importante recalcar, que los niveles de AFP pueden estar normalmente elevados en recién nacidos, con una tendencia a normalizarse al año de edad, por lo que realizar mediciones entre estas edades, puede convertirse en un factor que lleve a errores diagnósticos. En general, niveles elevados de AFP en

pacientes mayores de un año, casi siempre indican la presencia de un tumor del saco vitelino, y prácticamente precluyen el abordaje de conservación de tejido testicular (15).

La AFP no presenta aumento en los tumores seminomatosos, por lo que una AFP elevada en un tumor que aparenta histopatológicamente ser 100% seminoma, debe de indicar la presencia de una neoplasia o un componente no seminomatoso todavía no detectado (14). Adicionalmente, en los hombres adolescente que se encuentran bajo estudios por una masa testicular, la gonadotropina coriónica humana (GCH) debe de obtenerse, ya que en esta edad

se encuentra aumentada la incidencia de tumores de células germinales mixtos, coriocarcinomas y seminomas. Dado que estas histologías son sumamente infrecuentes en la edad pre puberal, la GCH no es de utilidad en dicha población (15).

Glypican - 3, una proteína oncofetal que se ha encontrado que regula el crecimiento y la diferenciación durante la embrionogénesis, también se ha reportado positiva en los tumores del saco vitelino, con una mejor sensibilidad que la AFP. Sin embargo, al igual que la anterior, con una inmunorreactividad variable y leve en algunos casos (4).

SALL4, el cual es un marcador inmunohistoquímico relativamente reciente, también se ha encontrado fuertemente implicado en el tumor del saco vitelino, habiendo este sido positivo también en casos de metástasis. Según se ha reportado en la literatura, este nuevo marcador aparenta ser más sensible que el glypican - 3 y la AFP, sin embargo en contraste con estos, también puede positivizar en otros tipos de neoplasias, por lo que no resulta específico para el tumor en cuestión (4).

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

1. Ultrasonido escrotal (USE)

El ultrasonido escrotal es una de las herramientas diagnósticas más importantes para el abordaje de una masa testicular. Dicha técnica es útil para realizar una caracterización, y en algunas ocasiones dilucidar si efectivamente se trata de una masa primaria del testículo o si corresponde a una lesión extra testicular (15). El USE también se convierte en un herramienta primordial en los casos de masas testiculares que

no pueden ser adecuadamente palpadas o examinadas, por la presencia simultánea de un hidrocele grande y tenso, u otras condiciones testiculares (14).

A pesar de que no es una herramienta completamente confiable para determinar si el origen de una masa testicular es benigno o maligno, se han descrito en la literatura diversas características que ayudan a orientarse hacia ciertos tipos de diagnósticos. Algunos autores han reportado que la certeza del diagnóstico histológico por USE es alrededor de 75% cuando se combina con los síntomas clínicos (15). Los tumores del saco vitelino por lo general tienden a aparecer en los USE como masas sólidas con hipervascularidad. Song y colaboradores, en el 2018, publicaron un reporte de 21 casos de tumores del saco vitelino en pacientes pediátricos valorados por USE. Reportaron 14 casos de lesiones focales, las cuales fueron en general sólidas y ovoides, con textura de ecos homogéneos o espacios múltiples anecoicos, y con hipervascularidad. Por otro lado, los casos de neoplasias difusas, presentaron texturas heterogéneas e igualmente hipervascularidad. Finalmente, ellos concluyen que a pesar de que diversos autores han mencionado que las características de los tumores del saco vitelino en la edad pediátrica son inespecíficas, los resultados de estos 21 casos sugieren que cuando un USE pediátricos revela una lesión focal homogénea, una masa sólida con áreas quísticas o componentes quísticos, o una neoplasia heterogénea difusa, se debe de sospechar tumor del saco vitelino (12).

El USE en algunas ocasiones se ha reportado que puede subestimar el volumen de parénquima testicular restante, que podría estar simplemente presionado por la masa presente, por lo que este hallazgo no necesariamente debe de desalentar a manejos más conservadores del parénquima testicular (15).

2. Tomografía axial computarizada (TAC) y resonancia magnética (RM)

El TAC es una herramienta diagnóstica que se ha descrito para los casos de neoplasias testiculares en la evaluación pre operatoria abdominal, para evaluar la presencia de metástasis y compromiso de ganglios linfático retroperitoneales (2). Para los TCG malignos, el TAC y/o la RM de abdomen, tórax y pelvis se sugieren en algunos casos. Si la malignidad es altamente sospechosa basado en síntomas o marcadores tumores elevados, el estadiaje con imágenes puede ser beneficioso previo a la orquiectomía. El TAC de tórax se debe de realizar en los casos en los que haya sospecha de metástasis observable en una radiografía de tórax (13).

3. Histopatología

Microscópicamente, los tumores del saco vitelino se caracterizan por una apariencia papilar con un centro fibrovascular. La presencia de los cuerpos de Schiller-Duval, los cuales se consideran patognomónico para este tumor, se reportan en aproximadamente el 50% de los casos; y se caracterizan por papilas elongadas o redondeadas que contienen un centro fibrovascular cubierto por células tumorales de forma cuboidal a columnar.

En la exploración macroscópica, los tumores del saco vitelino son sólidos, de colores pálidos de gris a amarillo, con un superficie de corte mucoso, y no encapsulados. En algunos casos, particularmente en tumores grandes, hemorragia y necrosis pueden estar presentes (4,13).

TRATAMIENTO

1. Abordaje con preservación de testículo

Para pacientes en los cuales se considera dicho abordaje, se le debe de dar una adecuada consejería a los padres sobre las posibilidad de convertir el abordaje durante la intervención en una orquiectomía radical. Los pasos iniciales para este abordaje son los mismos que para una orquiectomía radical, sin embargo, posteriormente se realiza una resección sólo de la masa y se envía a biopsia por congelación. Si una histología benigna se confirma, el testículo remanente se puede conservar y reinsertar en el saco escrotal. Por otro lado, si se identifica malignidad, o la biopsia por congelación no es diagnóstica, se procede a realizar una orquiectomía radical (15).

2. Abordaje radical y terapia adyuvante

El tratamiento inicial del tumor del saco vitelino es la orquiectomía inguinal radical. Dicho tratamiento resulta curativo en la mayoría de los casos, por lo que no se indica disección de ganglios linfáticos retroperitoneales o quimioterapia adyuvante de rutina (5).

Los pacientes en estadio clínico I, no requieren de terapia adyuvante posterior al abordaje inicial con orquiectomía

radical. Los pacientes que han sido sometidos a biopsias escrotales previas, se deben de considerar estadio II. En esta categoría, se indica realizar una orquiectomía total, con resección de todas las estructuras del cordón espermático, sin embargo no es necesario realizar un hemiescrotectomía. En los casos donde se identifique compromiso linfático retroperitoneal, o cuando haya elevación persistente de AFP, se debe de presumir enfermedad metastásica. Dichos pacientes deben de ser abordados como estadio III, por lo que sí se indica la recolección de muestras o biopsias de los ganglios linfáticos. Finalmente, la utilización del tratamiento quirúrgico con quimioterapia a base de platino (cisplatino, etopósido y bleomicina) se reserva para casos de tumores avanzados (5).

3. Seguimiento

En general, dentro del seguimiento, se recomienda un control mensual con radiografía de tórax, TAC y/o RM retroperitoneal durante tres meses, y posteriormente cada 6 meses. Dicho control, se debe de continuar por hasta 36 meses después del tratamiento (5). El control de los marcadores tumorales, se debe de hacer seriadamente y con mayor frecuencia, tomando en consideración que la vida media de la AFP va de 5 a 7 días. En los casos en las que no se logre normalizar los valores de este marcador posterior al abordaje quirúrgico, se debe de sospechar la presencia de enfermedad residual o metástasis a distancia (14).

4. Efectos adversos

La infertilidad, desafortunadamente, es uno de los efectos adversos más frecuentes en el tratamiento oncológico

de esta patología. Las opciones con las que se cuentan son sumamente limitadas en la población pre puberal, por lo que en los casos en los que se crea conveniente, el potencial de preservación de tejido testicular y de la fertilidad, deben de discutirse ampliamente, tomando en consideración todos los riesgos y beneficios, en conjunto con los padres del paciente (16).

SOBREVIDA

Como se mencionó anteriormente, en la mayoría de pacientes en estadio I, el abordaje radical es curativo. En el 2015 Rescorla y colaboradores analizaron una población de 80 pacientes masculinos entre 0 y 15 años y con enfermedad estadio I, y determinaron que dicha categoría tiene una excelente supervivencia cuando se trata sólo con cirugía, sin embargo identificaron que la edad mayor a 10 años, histología mixta y la presencia de invasión linfovascular, se asocia con recaídas y permiten identificar a pacientes como de alto riesgo (17).

Para los pacientes en estadio II, la supervivencia a 6 años libre de enfermedad y la supervivencia general, es también cerca del 100%. En enfermedad estadio III, los pacientes de edad menor de 15 años, se asocian a una mejor supervivencia libre de enfermedad a 6 años, siendo esta aproximadamente de 100% versus 83,3% en pacientes mayores de 15 años. Finalmente, para pacientes categorizados como estadio IV, también los niños menores de 15 años presentan una mejor supervivencia libre de enfermedad y supervivencia general, siendo esta de 94,4% y 100%, versus 84% y 84%, respectivamente (5).

CONCLUSIONES

A partir de la revisión realizada, es posible determinar que los tumores del saco vitelino representan una de las entidades testiculares malignas más frecuentes en la edad pediátrica, y que han vinculado múltiples factores de riesgo a su desarrollo, sin embargo no todos son prevenibles o modificables. De forma importante se destaca la criptorquidia, ya que representa uno de los factores de riesgo más importantes, y en este caso sí existen recomendaciones para disminuir su afectación, como se menciona anteriormente, por medio de una corrección temprana, entre los primeros 6 a 18 meses de vida (5,8). Sin embargo, a pesar de que existen factores de riesgo no modificables, se puede concluir que es importante que siempre se tengan presentes y se aborden en todas las valoraciones generales de los pacientes en edad pediátrica (1). Como se describe en la presente revisión, la presentación clínica más frecuente de dichos tumores se describe como una masa testicular unilateral asintomática. En la literatura se menciona que en la mayoría de ocasiones son identificadas por los padres del paciente (12), por lo que es de suma importancia la recomendación a partir de lo descrito de educación hacia los padres de pacientes sanos, y especialmente a los de pacientes con factores de riesgo, para aumentar la detección precoz y el abordaje temprano. La AFP continúa siendo el marcador serológico más

utilizado y de mayor impacto clínico, ya que permite orientar tanto el diagnóstico, como el seguimiento posterior al tratamiento. Como se describe a lo largo de la revisión, es recomendable su medición en los casos de pacientes con masas testiculares asintomáticas, donde exista la sospecha de una neoplasia, y en el seguimiento posterior a la intervención quirúrgica, para determinar la erradicación completa de la neoplasia (14).

Se destaca también, el USE, ya que se propone como una herramienta sumamente importante para el abordaje de pacientes con masas testiculares, y a pesar de que no es diagnóstica en todos los casos, puede orientar, dependiendo de los hallazgos, el abordaje terapéutico y el diagnóstico (12). Sin embargo, se deduce que el diagnóstico definitivo de estas neoplasias se realiza por medio de histología post orquiectomía, y se destacan los cuerpos de Schiller-Duval como patognomónicos de los tumores del saco vitelino (13). Finalmente, se concluye que la orquiectomía radical, en los pacientes con estadios temprano, continúa siendo el abordaje terapéutico de elección, demostrando tener un gran resultado en la supervivencia y supervivencia de los pacientes. Por otro lado, la quimioterapia a base de platinos, ha demostrado buenos resultados en casos avanzados, y continúa siendo una recomendación en casos individualizados con presentaciones en estadios más tardíos (5,17).

REFERENCIAS

1. Wei Y, Wu S, Lin T, He D, Li X, et al. Testicular yolk sac tumors in children: a review of 61 patients over 19 years. *World Journal of Surgical Oncology*. 2014; 12(1): 400. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-12-400>

2. Rescorla F. The Surgery of Childhood Tumors. 1st Ed. Berlin: Springer; c2016. Malignant Germ Cell Tumors; p. 333-344. https://doi.org/10.1007/978-3-662-48590-3_19
3. Cecchetto G. Gonadal germ cell tumors in children and adolescents. Journal of Indian Association of Pediatric Surgeons. 2014; 19(4): 189-194. <https://doi.org/10.4103/0971-9261.141995>
4. Cornejo K, Frazier L, Lee R, et al. Yolk Sac Tumor of the Testis in Infants and Children. The American Journal of Surgical Pathology. 2015; 39(8): 1121-1131. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000432>
5. Wein A, Kavoussi L, Novick A, et al. Campbell-Walsh Urología. 10th ed. México, D.F.: Médica Panamericana; c2015. Capítulo 137, Oncología urológica pediátrica; p. 3717-3750.
6. Hanna N, Einhorn L. Testicular Cancer - Discoveries and Updates. New England Journal of Medicine. 2014; 371(21): 2005-2016. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1407550>
7. Kolon T, Herndon C, Beker L, et al. Evaluation and Treatment of Cryptorchidism: AUA Guideline. The Journal of Urology. 2014; 192(2): 337-345. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.05.005>
8. Braga L, Lorenzo A, Romao R. Canadian Urological Association-Pediatric Urologists of Canada (CUA-PUC) guideline for the diagnosis, management, and followup of cryptorchidism. Canadian Urological Association Journal. 2017; 11(7): E251-E260. <https://doi.org/10.5489/cuaj.4585>
9. Poynter J, Richardson M. Family history of cancer in children and adolescents with germ cell tumors: a report from the Children's Oncology Group. British Journal of Cancer. 2017; 118(1): 121-126. <https://doi.org/10.1038/bjc.2017.358>
10. Trout A, Chow J, McNamara E, et al. Association between Testicular Microlithiasis and Testicular Neoplasia: Large Multicenter Study in a Pediatric Population. Radiology. 2017; 285(2): 576-583. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017162625>
11. Suominen J, Jawaid W, Losty P. Testicular microlithiasis and associated testicular malignancies in childhood: A systematic review. Pediatric Blood & Cancer. 2014; 62(3): 385-388. <https://doi.org/10.1002/pbc.25343>
12. Song Q. Ultrasound Appearances of Pediatric Testicular Yolk Sac Tumors: Twenty-one Cases in a Single Institution. Journal of Ultrasound in Medicine. 2018; 37(10): 2457-2463. <https://doi.org/10.1002/jum.14597>
13. Grantham E, Caldwell B, Cost N. Current urologic care for testicular germ cell tumors in pediatric and adolescent patients. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations. 2016 02;34(2):65-75. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2015.06.008>
14. Tasian G, Kolon T. Fundamentals of Pediatric Surgery. 1st Ed. Cham: Springer; c2017. Testicular Tumors: p. 819-823. https://doi.org/10.1007/978-3-319-27443-0_103
15. Woo L, Ross J. The role of testis-sparing surgery in children and adolescents with testicular tumors. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations. 2016 02; 34(2): 76-83. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2015.05.019>
16. Long C, Ginsberg J, Kolon T. Fertility Preservation in Children and Adolescents With Cancer. Urology. 2016; 91: 190-196. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2015.10.047>
17. Rescorla F, Ross J, Billmire F, et al. Surveillance after initial surgery for Stage I pediatric and adolescent boys with malignant testicular germ cell tumors: Report from the Children's Oncology Group. Journal of Pediatric Surgery. 2015; 50(6): 1000-1003. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2015.03.026>

INSTRUCCIONES A LOS AUTORES

NORMAS DE PUBLICACION

1. Todo manuscrito al presentarse para evaluación y posible publicación debe ser original, esto quiere decir que no debe ser postulado simultáneamente en otras revistas u órganos editoriales. Los manuscritos deben de ser relacionados al área de la salud.
 2. Los siguientes documentos deben de ser llenados, firmados y enviados en formato PFD (no foto o similar):
 - a. Carta de Aceptación de derecho de autor
 - b. Exigencia de originalidad
- NOTA: Los documentos antes mencionados pueden encontrarlos en <http://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/about>
3. Los manuscritos deben de ser enviados en formato Word.
 4. Los manuscritos enviados no deben haber sido publicados total o parcialmente en ninguna revista impresa ni digital, en el mismo o diferente idioma.
 5. No deberá presentar el manuscrito para su evaluación a dos revistas de forma simultánea.
 6. El manuscrito se presenta ordenado de la siguiente manera: página de título, resumen del artículo en 2 idiomas, palabras claves en 2 idiomas, cuerpo del manuscrito, bibliografía.
 7. Las palabras claves deberán presentarse en 2 idiomas, no más de 6 palabras claves, estas deben ser reconocidas por "Medical Subject Headings" de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos, puede encontrarla en: <http://www.nlm.nih.gov/mesh/>, también puede usar el DeCS (Descriptor de Ciencias de la Salud) de la biblioteca BIREME, puede encontrarlo en: <http://decs.bvs.br/E/decs2018e.htm>
 8. Las referencias bibliográficas deberán ser elaboradas según el Estilo Vancouver, deben numerarse consecutivamente en orden de aparición en el texto, deben ser identificadas en números arábigos entre paréntesis (1). Los ejemplos puede encontrarlos en el siguiente Link: https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

Página de título

- Título: conciso, específico y sin abreviaturas, debe de ser redactado en 2 idiomas.
- Autores: nombre completo del autor(es).
- Nombre de departamento o institución: lugar donde el autor perteneció durante la elaboración del trabajo, ciudad y país.
- Dirección ORCID del autor y los co-autores
- Resumen: comunica en forma rápida y precisa el contenido básico del artículo sin tener que recurrir al resto de la información.
- Palabras claves: no mayor de 6 palabras claves
- Enumerar: todas las páginas, cuadros y figuras.
- Fuentes de ayuda: persona o instituciones que brindaron ayuda durante la elaboración de la publicación.

TIPOS DE ARTICULOS

Puede observar tipos de artículos en: https://drive.google.com/file/d/1h2L798PB6xmK0AEXUSET-HwG_-k5s_x6/view

1. Artículos de investigación original
2. Revisiones bibliográficas
3. Reporte de casos
4. Artículo especial
5. Carta al director/editor

OBLIGACIONES DEL AUTOR

- Responsabilidades éticas: el código ético se encuentra en: <https://drive.google.com/file/d/1w1CE79PrxuEbdm70x3-9PTiITGk3pF8i/view>

- **Confidencialidad:** cada autor es responsable de seguir los protocolos establecidos y permisos del centro de salud para acceder a los datos de las historias clínicas y poder realizar este tipo de publicación con finalidad de investigación/divulgación para la comunidad por lo que deberán declarar el cumplimiento de esta exigencia. El autor tiene la obligación de garantizar que se ha cumplido con haber informado a todos los pacientes incluidos en el estudio y obtener el consentimiento informado por escrito para participar en el mismo.
- **Privacidad:** el autor es responsable de garantizar la privacidad de los pacientes protegiendo su identidad tanto en la redacción de su artículo como en las imágenes.
- **Autoría:** en la lista de autores deben figurar únicamente aquellas personas que han contribuido intelectualmente al desarrollo del trabajo.
- **Conflicto de intereses:** si existe conflicto de interés se debe de reportar mediante el correo electrónico :revistamedicasinergia@gmail.com

PRESENTACION DE MANUSCRITO:

- Página de título (título en 2 idiomas, nombre del autor , lugar de trabajo, ciudad y país del autor, dirección ORCID, resumen en 2 idiomas, palabras claves 2 idiomas).
- Introducción, cuerpo de la publicación, discusión, conclusiones, referencias bibliográficas (la estructura depende del tipo de artículo a publicar).
- Todos los trabajos deben ser enviados en formato digital en Word para Windows®, los títulos con letra Arial #12 - negrita, el contenido en Arial #11, con espacio 1,15.
- Página tamaño carta. Los cuadros deben de ser realizadas en Word con letras Arial#11 y contener su título respectivo en Arial #11.
- Las figuras o dibujos deben de ir con su respectivo título en Arial #11.
- El autor en caso de ser necesario, deberá presentar todas las fuentes de información originales. La publicación debe ir estructurada de la siguiente manera (puede tener alguna pequeña variación, dependiendo del artículo a publicar).
- Resumen: 300 palabras máximo, con una descripción del trabajo, material, métodos utilizados, resultados principales y conclusiones relevantes. Este resumen deben de ir en 2 idiomas. No debe usar abreviaturas.
- Palabras claves: no más de 6 palabras claves redactadas en 2 idiomas.
- Introducción: es el texto donde se plantean las hipótesis, y se contesta las preguntas: como y porque de la publicación. Sin olvidar la mención del objetivo principal. Evitando los resúmenes de los resultados.
- Métodos: se mencionan los materiales utilizados, criterios de inclusión y exclusión de los participantes, diseño del estudio, composición y característica de muestras estudiadas.
- Resultados: los resultados deben seguir una secuencia lógica y concordante, en el texto, cuadros, figuras y tablas. Deben ser claras y concisas.
- Discusión: es un análisis de datos obtenidos de la investigación. Se expondrá si los resultados solventan las conclusiones. No se repite información mencionada en introducción ni resultados. Además, se valora si se cumplieron con los objetivos primarios y secundarios.
- Elaboración de referencias bibliográficas: elaboradas según el **Estilo Vancouver**
- Cuadros, figuras y tablas: deben ser explicativos, claros con título y numeración consecutiva correspondiente.

SISTEMA DE ARBITRAJE Y PROCESO DE EVALUACION DE LOS ARTICULOS

Solo se aceptarán manuscritos originales e inéditos. Los manuscritos enviados a Revista Médica Sinergia, están sujetos a una serie de pasos previos a su publicación.

Primer paso: Comité Editorial revisa que el manuscrito cumpla con las normas relativas a estilo y contenido indicadas en las instrucciones a los autores. Si faltara algun contenido , el manuscrito se devuelve al autor para que lo pueda completar. Cuando el manuscrito cumpla a cabalidad con las normas de publicación y presentación, será enviado al Comité Científico para verificar la calidad del contenido científico y temática.



Una vez que este manuscrito sea aprobado y se conozca el área de la especialidad del trabajo, podrá pasar al siguiente paso.

Segundo paso: todos los manuscritos serán sometidos al proceso de evaluación por el sistema de revisión por pares externos, el manuscrito será enviado a dos revisores externos (propuestos por el Comité Científico). Estos revisores son anónimos y ajenos al Consejo Editorial y Comité Científico, la evaluación se realizará según el modelo doble ciego. Los revisores tendrán un plazo no mayor de 4 semanas para expresar sus opiniones. La valoración incidirá en el interés del manuscrito, contribución al conocimiento del tema tratado, novedades aportadas, juicio crítico desarrollado, referencias bibliográficas, correcta redacción, etc. Los revisores podrán indicar recomendaciones, si las hubiera, para su posible mejora. Para que un manuscrito sea considerado a publicar, este deberá cumplir con dictamen positivo de los dos revisores. Si un dictamen es positivo y el otro negativo, se buscará un tercer revisor. Si el dictamen de este es negativo, el manuscrito no se publicará, pero si es positivo se procede a su publicación.

Tercer paso: basándose en las recomendaciones de los revisores; el administrador o coordinador comunicará al autor principal (en un plazo no mayor a 30 días hábiles y vía correo electrónico) el resultado de la revisión, este resultado puede ser:

1. Aceptación sin observaciones
2. Aceptación con observaciones o cambios menores
3. Rechazado

La tasa de aceptación es del 40 %, si el manuscrito ha sido aprobado con modificaciones, los autores deberán reenviar una nueva versión del manuscrito, en un plazo no mayor de 48 horas, en el cual se deberá realizar los cambios pertinentes, atendiendo a las demandas y sugerencias de los revisores.

Cuarto paso: una vez el manuscrito sea enviado con las modificaciones sugeridas; el Consejo Editorial, finalmente se pronunciará y dará la decisión final, apoyados en el dictamen del Comité Científico y los revisores. Esta última decisión es inapelable.

Quinto paso: el administrador o coordinador enviará el resultado final al autor. Si el dictamen final es positivo, se procederá a la publicación. En este paso NO se podrá realizar modificaciones en la publicación.

Mayor información: <http://revistamedicasinergia.com>

Correo: revistamedicasinergia@gmail.com

PUBLIQUE CON NOSOTROS



RMS

Revista Médica Sinergia

La publicación científica contribuye al desarrollo de la sociedad

Al publicar artículos se muestra la fortaleza en investigación

Por ello lo invitamos a publicar con nosotros

Contáctanos:



: 86680002

E-mail: revistamedicasinergia@gmail.com

Encuétranos en: www.revistamedicasinergia.com



Revista Médica Sinergia



Revista Médica Sinergia

Indexada en:



Revista Médica Sinergia Vol. 4 (6), Junio 2019
ISSN:2215-4523 / e-ISSN:2215-5279
<http://revistamedicasinergia.com>



Índice

ARTÍCULO DE REVISION BIBLIOGRAFICA

ANESTESIOLOGÍA

Combined spinal-epidural versus epidural analgesia during labor: fetal effects and delivery outcomes
Dra. Thania Solar Del Valle.....5

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

Colestasis intrahepática del embarazo

Dra. Andrea Espinoza Artavia; Dra. Mariana Vílchez León; Dra. Kembly Webb Webb.....14

Disruptores endocrinos: un riesgo para la salud reproductiva

Dra. Karen Wedel Herrera.....24

Teratoma: masa anexial en mujeres jóvenes

Dra. Catalina Coto Chaves; Dr. Mauricio Jiménez Víquez ;Dra. Stephanie Naranjo Alfaro.....31

Síndrome de hiperestimulación ovárica: complicación iatrogénica asociada a técnicas de reproducción asistida

Dra. Natalia Pérez Céspedes; Dra. Amaya Sainz Mejías; Dra. Ana Elena Camacho Solís.....40

MEDICINA INTERNA

Manifestaciones cutáneas de lupus eritematoso, esclerosis sistémica y dermatomiositis

Dra. Rebeca Zumbado Vásquez; Dr. Kevin Daniel Hines Chaves; Dra. Valeria Castro Corrales.....53

Síndrome de DRESS: abordaje diagnóstico y terapéutico

Dr. Marco Tulio Gómez Cerdas; Dra. Tatiana María Corrales Morales; Dr. Oscar Ugalde Jiménez.....60

NEUMOLOGÍA

Nuevas estrategias farmacológicas para el tratamiento de cesación de tabaco

Dr. Kevin Leiva Gabriel; Dra. Valerie Quesada Vargas.....73

OTORRINOLARINGOLOGÍA

Abordaje de la parálisis de Bell: diagnóstico y tratamiento

Dra. Ishtar Estefanía Saborío Cervantes; Dr. David Villalobos Bonilla; Dra. Carolina Bolaños Parajeles.....81

PSIQUIATRÍA

Abordaje clínico y manejo de la depresión posparto

Dra. Mariana Solís Solano; Dra. Ana Lucia Pineda Mejía; Dra. Joselyn Chacón Madrigal.....90

UROLOGÍA

Gangrena de Fournier: generalidades

Dra. Tatiana Vargas Rubio;Dra. Sofía de los Ángeles Mora Agüero;Dra. Ana Sofía Zeledón Aguilera.....100

Tumor del saco vitelino (seno endodérmico) testicular en edad pediátrica

Dra. Jimena María Segura Guevara; Dra. Mariana Peña Miranda; Dra. Valeria Nicole Molina Jiménez.....108

Instrucciones a los autores.....120