



REVISTA URUGUAYA DE Medicina Interna

Órgano oficial de la Sociedad de Medicina Interna del Uruguay

Revisión: La Hipertensión Arterial es factor de riesgo para el desarrollo y progresión de la Enfermedad Renal Crónica **Revisión:** Uso racional de benzodiazepinas: hacia una mejor prescripción **Revisión:** Perfil de riesgo de los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) **Revisión:** Eficacia y seguridad de antipsicóticos en el síndrome confusional **Revisión:** Compromiso respiratorio en fumadores de marihuana **Revisión:** Pseudotumor Cerebral **Artículo original:** Errores diagnósticos en la hemorragia subaracnoidea aneurismática **Artículo original:** Lesiones traumáticas del plexo braquial en Uruguay. Estudio clínico-epidemiológico sobre 50 pacientes. **Artículo original:** Cigarrillo electrónico y pipas de agua: conocimientos y uso entre estudiantes de Medicina, Uruguay, 2015 **Caso clínico:** Aneurisma “de novo” Reporte de un caso y revisión de la literatura **Caso clínico:** Craniectomía decompresiva en el ACV isquémico. Reporte de 8 casos. **Caso clínico:** Hematoma subdural espinal. Reporte de caso **Caso clínico:** Neurofibromatosis segmentaria: una entidad subdiagnosticada **Caso clínico:** Sarcoidosis pulmonar: actualización y reporte de casos

número

3

diciembre

2016

SciELO

**REVISTA URUGUAYA
DE MEDICINA INTERNA****CONSEJO EDITORIAL****Director**

Dra. Mabel Goñi
Profesor Director Clínica Médica
Facultad de Medicina. UdelaR.
Uruguay

Secretaría Científica

Dra. Mercedes Perendones
Profesor Agregado Clínica Médica
Facultad de Medicina. UdelaR

Cosecretaría Científica

Dr. Alvaro Danza
Profesor Agregado Clínica Médica
Facultad de Medicina. UdelaR

Dr. Marcelo Valverde
Profesor Adjunto Clínica Médica
Facultad de Medicina. UdelaR

Dra. Verónica Torres
Profesor Agregado Clínica Médica
Facultad de Medicina. UdelaR

Dra. Paola Sposito
Profesor Adjunto Clínica Médica
Facultad de Medicina. UdelaR.

Dr. Abayubá Perna
Profesor Agregado Instituto de Neurología
Facultad de Medicina. UdelaR

Dr. Fernando Martínez
Profesor Adjunto Neurocirugía
Facultad de Medicina. UdelaR

Dr. Conrado Medici Olaso
Profesor Adjunto Neuropediatría
Facultad de Medicina. UdelaR

Bibliotecóloga

Lic. María Noel Fontes

Diseño gráfico

Diego López Brandón

**SOCIEDAD MEDICINA INTERNA
DEL URUGUAY****Presidente**

Dr. Mario Llorens

Past-president

Dra. Mabel Goñi

Vicepresidente

Dra. Gabriela Ormaechea

Secretaria general

Dra. Andrea Vaucher

Tesorera

Dra. Rosario Rantighieri

Secretaría

Sra. Verónica Weiss

Página web

<http://www.medicinainterna.org.uy>

Responsable: Sr. Martín Soto

Revista Uruguaya de Medicina Interna está inscrita en el Ministerio de Educación y Cultura en tomo XVI fojas: 173 (Art 4to Ley 16.099) y tiene el ISSN: 2393-6797

Contacto: revistauruguayamedicinainterna@gmail.com

Revista Uruguaya de Medicina Interna es producida por la Sociedad Uruguaya de Medicina Interna. Dirección: Yaguarón 1407 apto 619, Montevideo – Uruguay. Teléfono: (005982)29002640. Correo electrónico: smiuruguay@gmail.com

Revista Uruguaya de Medicina Interna tiene como objetivo la difusión de la producción intelectual en un marco de calidad y va dirigida al cuerpo médico nacional e internacional. La revista aparece tres veces al año (abril, agosto, diciembre) y cuenta con número variable de suplementos. The journal appears three times a year (april, august, december) and variable suppl.

El Director responsable, secretarios científicos y comité de arbitraje actúan como colaboradores honorarios. La reproducción total o parcial en forma idéntica o modificada por cualquier sistema o medio electrónico no autorizada por los editores viola derechos reservados.



SUMARIO

Revisión

La Hipertensión Arterial es factor de riesgo para el desarrollo y progresión de la Enfermedad Renal Crónica..... 4

Dra. Lucía Araújo / Dra. Boris Betancourt / Dra. Gabriela Dos Santos / Dr. Valentín González / Dra. Limay Vasques / Dr. Washington Vignolo / Dr. Leonardo Sosa / Dr. Ricardo Silvariño

Revisión

Uso racional de benzodiazepinas: hacia una mejor prescripción..... 14

Dra. Viviana Domínguez / Dr. Martín Collares / Dra. Gabriela Ormaechea / Dr. Gustavo Tamosiunas

Revisión

Perfil de riesgo de los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)..... 25

Dra. Verónica Pérez / Dra. Noelia Speranza / Dr. Gustavo Tamosiunas / Dra. Gabriela Ormaechea

Revisión

Eficacia y seguridad de antipsicóticos en el síndrome confusional..... 34

Dra Carolina Amigo / Dra. Maynés López / Dra. Gabriela Ormaechea / Dr. Gustavo Tamosiunas

Revisión

Compromiso respiratorio en fumadores de marihuana..... 44

Dra. Verónica Torres Esteche

Revisión

Pseudotumor Cerebral..... 52

Dr. Andrés Gaye Saavedra

Artículo original

Errores diagnósticos en la hemorragia subaracnoidea aneurismática..... 62

Dra. Verónica Bentancourt / Dra. Alejandra Jaume / Dr. Carlos Aboal

Artículo original

Lesiones traumáticas del plexo braquial en Uruguay. Estudio clínico-epidemiológico sobre 50 pacientes..... 69

Dr. Fernando Martínez / Dra. Samantha Pinazzo / Dra. Elizabeth Suárez / Dr. Rodrigo Moragues

Artículo original

Cigarrillo electrónico y pipas de agua: conocimientos y uso entre estudiantes de Medicina, Uruguay, 2015 **76**

Dra. Laura Llambí / Dra. Carolina Parodi / Lic. Mary Barros / Bachiller Patricia Sevillano / Bachiller Marcelo Pereira / Bachiller Martina Sandberg / Bachiller Marianela Posada / Bachiller Jorge Ríos

Caso clínico

Aneurisma “de novo” Reporte de un caso y revisión de la literatura **84**

Dr. Ignacio Aramburú / Dra. Alejandra Jaume / Dra. Mariana Romero / Dr. Edgardo Spagnuolo

Caso clínico

Craniectomía decompresiva en el ACV isquémico.

Reporte de 8 casos. **92**

Dra. Alejandra Jaume / Dr. Ignacio Arambú / Dr. Gabriel Castelluccio / Dra. Maria Cabrera / Dra. Verónica Bentancourt / Dr. Pablo Díaz / Dra. Mariana Romero / Dr. Carlos Aboal

Caso clínico

Hematoma subdural espinal. Reporte de caso **104**

Dr. Fernando Martínez / Dra. Magdalena Rodriguez / Dr. Gonzalo Bertullo

Caso clínico

Neurofibromatosis segmentaria: una entidad subdiagnosticada **110**

Dra. Melania Rosas / Dr. Alfredo Cerisola / Dr. Fernando Martínez / Dra. Carolina Gontade / Dr. Conrado Medici / Dr. Gabriel González

Caso clínico

Sarcoidosis pulmonar: actualización y reporte de casos **118**

Dr. Mauricio Amaral

Revisión

La Hipertensión Arterial es factor de riesgo para el desarrollo y progresión de la Enfermedad Renal Crónica

Arterial Hypertension is a risk factor for the development and progression of Chronic Kidney Disease

- Dra. Lucía Araújo**
Residente de Clínica Médica
- Dra. Boris Betancourt**
Postgrado de Clínica Médica
- Dra. Gabriela Dos Santos**
Residente de Clínica Médica
- Dr. Valentín González**
Asistente de Clínica Médica
- Dra. Limay Vasques**
Residente de Clínica Médica
- Dr. Washington Vignolo**
Especialista en Medicina Interna y
Cardiología. Profesor Agregado de
Clínica Médica
- Dr. Leonardo Sosa**
Especialista en Medicina Interna.
Profesor Director de Clínica Médica
- Dr. Ricardo Silvariño**
Especialista en Medicina Interna
y Nefrología. Profesor Adjunto de
Clínica Médica.

RESUMEN

El vínculo entre Hipertensión Arterial (HTA) y Enfermedad Renal Crónica (ERC) es recíproco y complejo. La HTA es un factor de riesgo reconocido para el desarrollo de ERC, y la incidencia de enfermedad renal se incrementa conforme aumenta la severidad de la HTA. Adicionalmente la presencia de HTA se vincula a progresión de la ERC desde etapas tempranas hasta el desarrollo de ERC-extrema. La presencia de HTA enmascarada, HTA de túnica blanca y la pérdida del patrón dipping nocturno se vinculan a desarrollo y progresión de enfermedad renal. El tamizaje de ERC es recomendado para pacientes con HTA en riesgo de desarrollar la enfermedad. Es más discutido si debe realizarse tamizaje en individuos con bajo riesgo de desarrollar ERC. Las cifras objetivo de presión arterial en este grupo de pacientes son sugeridas por las guías KDIGO. Múltiples estudios han buscado identificar si el control intensivo de presión arterial disminuye la incidencia de ERC y su progresión pero los resultados no son concluyentes. El presente trabajo revisa el vínculo entre HTA y desarrollo y progresión de la ERC. Se puntualiza sobre la población con HTA que se beneficia del tamizaje de ERC y los valores objetivo de presión arterial en este grupo.

Palabras clave: Hipertensión arterial. Enfermedad renal crónica. Monitoreo ambulatorio de la presión arterial. Tamizaje de enfermedad renal crónica.

ABSTRACT

The link between Arterial Hypertension (AHT) and Chronic Renal Disease (CKD) is reciprocal and complex. HBP is a recognized risk factor for the development of CKD, and the incidence of renal disease increases as the severity of hypertension increases. Additionally, the presence of hypertension is linked to progression of CKD from early stages to the development of extreme-ERC. The presence of masked HTA, white tunica HTA and loss of nocturnal dipping pattern are associated with development and progression of renal disease. Screening for CKD is recommended for patients with hypertension at risk of developing the disease. It is more controversial whether screening should be done in individuals at low risk of developing CKD. The target blood pressure figures in this group of patients are suggested by the KDIGO guidelines. Multiple studies have sought to identify whether intensive blood pressure control decreases the incidence of CKD and its progression but the results are inconclusive. This paper reviews the link between hypertension and development and progression of CKD. It is pointed out the population with hypertension that benefits from CKD screening and target blood pressure values in this group.

Key words: Hypertension. Chronic kidney disease. Outpatient monitoring of blood pressure. Screening for chronic kidney disease.

Recibido: 2/10/16 – **Aceptado:** 20/11/16

Departamento e Institución responsables: Clínica Médica B. Hospital de Clínicas - Dr. Manuel Quintela. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Montevideo. Uruguay.

Correspondencia: Dr. Ricardo Silvariño. Clínica Médica B. Hospital de Clínicas. Av Italia 2870. Piso 12. Montevideo – Uruguay. Phone/Fax (+598) 2480 9326. E-mail: rsilvarino@gmail.com / rsilvarino@hc.edu.uy .

Introducción

El vínculo entre Hipertensión Arterial (HTA) y Enfermedad Renal Crónica (ERC) tiene particularidades con consecuencias diagnósticas, terapéuticas y pronósticas.

La HTA es un conocido factor de riesgo para el desarrollo y progresión de la ERC. Como contrapartida la ERC es causa de HTA (secundaria). Esta relación frecuente HTA-ERC determina en la práctica clínica una elevada prevalencia de HTA entre quienes tienen ERC conocida.

El objetivo de la presente revisión es analizar el rol de la HTA como factor de riesgo para el desarrollo y progresión de la ERC. Se hace referencia a patrones de HTA que se han vinculado con mayor prevalencia de ERC. Se puntualiza sobre el tamizaje de ERC en pacientes con HTA y los valores objetivos de presión arterial en los pacientes con ERC conocida. El abordaje sobre la HTA secundaria a ERC así como el tratamiento de la HTA en este grupo de pacientes es objeto de otra revisión.

El camino hasta la identificación de los factores de riesgo

La epidemiología como ciencia estudia la distribución y frecuencia de las enfermedades y sus determinantes en la población ⁽¹⁾.

En los años cincuenta múltiples estudios se pusieron en marcha para determinar las causas de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. El ícono de estos estudios clínicos es la cohorte Framingham Heart Study ⁽²⁾. Al acuñar la expresión “factor de riesgo”, el Framingham Heart Study facilitó un cambio en el ejercicio de la medicina. Asociar un factor de riesgo potencial al desarrollo de una enfermedad real, habitualmente implica un camino de investigación ⁽³⁾. Esta sucesión de estudios debe poder demostrar cómo un factor ambiental/estilo de vida (ejemplo: sedentarismo, dieta inadecuada) en un individuo con susceptibilidad genética (ejemplo: enfermedad cardiovascular precoz en la familia), determina la presencia de marcadores bioquímicos/fisiológicos (ejemplo: elevación del LDL plasmática) asociados inicialmente a enfermedad subclínica (ejemplo: disfunción endotelial, alteración de relación íntima/media carotídea) y luego a enfermedad clínica establecida (ejemplo: accidente cerebrovascular) ⁽³⁾.

Este ejercicio de identificar factores de riesgo fue más tardío para la ERC cuando se compara con otras enfermedades prevalentes. Ejemplo de ello es que, de las decenas de estudios derivados de la cohorte Framingham Heart Study (iniciada en 1948), hasta el año 2008 ninguno se centra en la identificación de factores de riesgo para el desarrollo de ERC ⁽³⁾. Afortunadamente en la última década múltiples estudios bien diseñados describen factores de riesgo para el desarrollo y progresión de la ERC.

La Hipertensión Arterial es factor de riesgo para el desarrollo de Enfermedad Renal Crónica

Klag y cols ⁽⁴⁾ estudian de forma prospectiva el desarrollo de enfermedad renal vinculado a diferentes niveles de HTA en 332.544 hombres enrolados en el estudio MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) entre 1973 y 1975, y seguidos durante 16 años. En ese periodo de seguimiento 816 individuos desarrollaron ERC-extrema (15.6 casos/100.000 personas/año de observación). Encontraron una fuerte asociación entre el grado de HTA sistólica y diastólica y el desarrollo de ERC-extrema, independientemente de la edad, raza, uso de medicación para diabetes mellitus, historia de infarto de miocardio, concentraciones de colesterol sérico y tabaquismo.

Cuando se comparó hombres bajo valores óptimos de presión arterial (PAS < 120 y PAD < 80 mmHg), con aquellos con valores de HTA moderada-severa (PAS > 210 y PAD > 120), éstos últimos presentaron un riesgo relativo de desarrollar ERC-extrema de 22.1 ($p < 0.001$).

El riesgo estimado de desarrollar ERC-extrema asociado con HTA-sistólica fue mayor que el vinculado con HTA-diastólica cuando ambas variables fueron consideradas juntas ⁽⁴⁾.

En un estudio prospectivo observacional, Hauroun y cols. ⁽⁵⁾ analizan la asociación entre hipertensión arterial y el riesgo de desarrollar ERC de una población de 23.534 hombres y mujeres de Maryland (condado de Washington) seguidos durante 20 años. El riesgo ajustado de desarrollar ERC en mujeres durante el seguimiento (intervalo de confianza 95%) comparado con individuos con cifras de presión arterial óptimas fue 3 (0.6 a 14.4) en quienes tenían presión arterial normal-alta (JNC-VI), 3,8 (0.8 a 17.2) en HTA grado uno (JNC-VI), 6,3 (1.3 a 29) en HTA grado dos (JNC-VI) y 8.8 (1.8 a 43) en HTA grados tres y cuatro (JNC-VI). En hombres la relación

fue similar mostrando los siguientes riesgos relativos ajustados por grupo: 3.3 (0.4 a 25.6), 3.0 (0.4 a 22.2), 5.7 (0.8 a 43) y 9.7 (1.2 a 75.6)⁽⁶⁾.

En un estudio más reciente, prospectivo y observacional, Yamagata y cols.⁽⁶⁾ valoraron la incidencia de ERC de una cohorte de 123.764 (41.012 hombres y 82.752 mujeres) mayores de 40 años. En un periodo de 10 años de seguimiento 4.307 (2048 hombres y 2259 mujeres) desarrolló ERC estadio I o II, y 19.411 (4.257 hombres y 15.154 mujeres) desarrolló ERC estadios III o más. La presencia de HTA (PAS > 160, PAD > 100 mmHg) duplicó el riesgo relativo de desarrollar ERC en hombres. La presencia de HTA incrementó 39% y 20% el riesgo de desarrollar ERC en hombres y mujeres respectivamente ⁽⁶⁾.

Cao y cols. ⁽⁷⁾ valoran el riesgo de desarrollo de ERC en adultos sanos y su vínculo con cifras de presión arterial catalogadas como de “pre-hipertensión arterial” (JNV VII). Siguen 1.703 adultos durante 54 meses mediante examen anual. Durante el seguimiento 194 individuos desarrollan ERC. Cuando se compara con individuos normotensos, el riesgo de desarrollo de ERC (intervalo de confianza de 95%) es 1.25 (1.02 a 1.85) en el grupo de pre-hipertensión (JNC-VII), 1.62 (1.07 a 2.79) en aquellos que tenían HTA no diagnosticada (HTA-enmascarada) y 1.98 (1.15 a 3.96) en quienes tenían diagnóstico de HTA previamente. Las curvas de Kaplan-Meier muestran una diferencia significativa en la incidencia acumulativa de ERC entre los diferentes estadios de HTA (log-rank test, p<0.001) ⁽⁷⁾.

Tozawa y cols.⁽⁸⁾ valoraron de forma prospectiva el desarrollo de ERC-extrema con necesidad de tratamiento sustitutivo de la función renal en una población de 98.759 individuos (46.881 hombres y 51.878 mujeres). En un periodo de 17 años 400 individuos (231 hombres y 169 mujeres) desarrollaron ERC-extrema. Cuando se comparó el riesgo relativo de desarrollo de ERC-extrema entre aquellos con cifras de normotensión y aquellos con diferentes grados de HTA objetivaron que el mismo se incrementaba acorde aumentaba el estadio de HTA. Por cada incremento de 10 mmHg de PAS el riesgo relativo aumento 1.22 (1.14 a 1.30) en hombres y 1.02 (1.01 a 1.03) en mujeres (intervalo de confianza 95%) y por cada incremento de 10 mmHg de PAD el riesgo relativo aumentó 1.03 (1.02 a 1.04) en hombres y 1.47 (1.30 a 1.67) en mujeres (intervalo de confianza 95%) ⁽⁸⁾.

La evidencia aportada sustenta el vínculo entre la presencia de HTA y el desarrollo de ERC. La incidencia de ERC se incrementa no solo con la presencia de HTA sino con el estadio de HTA (a mayor valor de HTA, mayor incidencia de ERC). Asimismo la presencia de pre-hipertensión incrementa el riesgo de desarrollar ERC cuando se compara con la población normotensa.

La Hipertensión Arterial es un factor de progresión de la Enfermedad Renal Crónica

En el modelo conceptual sugerido para comprender la historia natural de la ERC ⁽⁹⁾ (Figura 1) se identifican:

- a) Factores que incrementan el riesgo de desarrollar ERC (edad avanzada, historia familiar de ERC, masa renal disminuida, bajo peso al nacer, raza negra, diabetes mellitus, obesidad e hipertensión arterial entre otros)
- b) Factores iniciadores del daño renal (enfermedades autoinmunes, infecciones sistémicas, infecciones urinaria, litiasis renal, obstrucción de la vía urinaria, nefrotóxicos, diabetes mellitus e hipertensión arterial)
- c) Factores de progresión de la ERC los que empeoran el daño y aceleran el deterioro funcional renal (proteinuria persistente, diabetes mellitus mal controlada, tabaquismo, dislipemia, anemia, obesidad, enfermedad cardiovascular asociada, acidosis metabólica e hipertensión arterial mal controlada)
- d) Factores que incrementan la morbimortalidad en situación de ERC (baja dosis de diálisis, angioacceso temporal para hemodiálisis, anemia, hipoalbuminemia e hipertensión arterial no controlada)

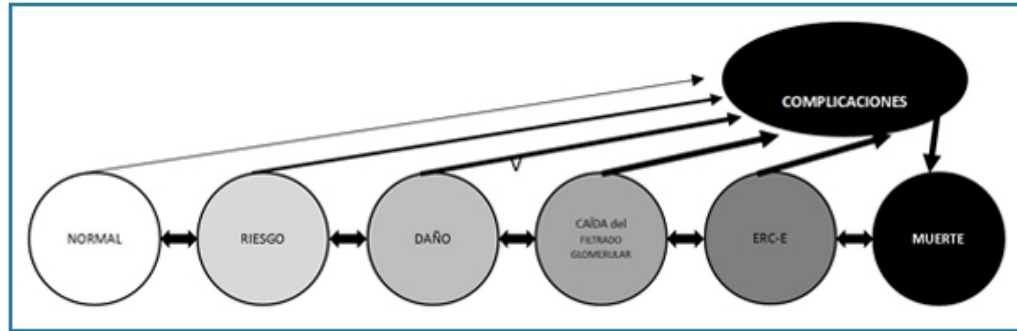


Figura 1: Esquema conceptual de ERC. Modificado de ref (9). ERC-E: Enfermedad Renal Crónica Extrema.

Como se puede objetivar, la HTA participa como factor de riesgo en todas las etapas de este modelo conceptual. Esto tiene consecuencias diagnósticas, terapéuticas y pronósticas, ya que el esfuerzo por diagnosticar HTA, perseguir los valores objetivos trazados para cada etapa y establecer un adecuado tratamiento debe permanecer independientemente de la etapa de ERC en que se encuentre el paciente.

La progresión de la ERC se define por el descenso mantenido del filtrado glomerular mayor a igual a 5 ml/minuto/1.73m² de superficie corporal en un periodo de un año, o por la progresión en la cuantía de la albuminuria siempre que se acompañe del descenso progresivo del filtrado glomerular en el mismo periodo de tiempo ⁽⁹⁾.

La HTA es un factor de riesgo identificado para la progresión de ERC ⁽¹⁰⁾.

Halbesma y cols. ⁽¹¹⁾ valoran la presencia de factores de riesgo predictores del deterioro de la función renal en 5651 pacientes seguidos prospectivamente durante un periodo de 6.5 años en el contexto del estudio PREVEND (Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease). Durante el seguimiento se valoró a cada paciente en tres oportunidades mediante entrevista, examen clínico, y analítica de laboratorio. En los hombres la presencia de HTA, albuminuria y dislipemia se vincularon a pérdida de la función renal, independientemente de otros factores de riesgo. Los autores reafirman adicionalmente la importancia de realizar tamizaje de factores de riesgo vinculados a deterioro de la función renal en las poblaciones susceptibles ⁽¹¹⁾.

Chang y cols. ⁽¹²⁾ analizaron la presencia de factores de riesgo predictores de progresión de la ERC en hombres y mujeres con ERC de reciente diagnóstico. Enrolan en el estudio pacientes mayores de 18 años provenientes de la consulta ambulatoria de 8 hospitales de Taiwan en el periodo agosto 2008 a setiembre 2014. Se incluyen en el análisis 1530 pacientes y se define progresión de la ERC como un deterioro del filtrado glomerular mayor o igual al 25% por debajo del valor basal. Presentan ERC 100 hombres y 84 mujeres. Luego de realizado el análisis mediante regresión logística para identificar el peso de cada factor de riesgo sobre la progresión de la ERC (intervalo de confianza 95%), objetivan que en hombres los factores predictores fueron la presencia de proteinuria (OR 2.20 – 1.26 a 3.84-), edad (OR 1.04 – 1.02 a 1.06-), anemia (OR 2.75 – 1.20 a 6.30-) y pobre control de cifras tensionales (OR 1.84 – 1.05 a 3.22-). En mujeres los factores predictores de progresión de ERC (intervalo de confianza 95%) fueron el pobre control glicémico (OR 2.51 – 1.22 a 4.25 -) y el pobre control de cifras tensionales (OR 1.93 – 1.06 a 3.50-). Este estudio demuestra como el pobre control tensional en pacientes con ERC es un factor vinculado a la progresión de la misma ⁽¹²⁾

En el estudio MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) ⁽⁴⁾, previamente analizado, Klag y cols. estratifican a los individuos según la severidad de la HTA (JNC-V) desde PA óptima (PAS ≤120 o PAD ≤ 80 mmHg) hasta HTA estadio 4 (PAS ≥ 210 o PAD ≥ 120 mmHg). Objetivan una asociación significativa entre el desarrollo de ERC y la presencia de HTA. El riesgo de ERC se incrementa acorde lo hace el estadio de HTA en que se halla el paciente (estadio 1: 2.8 / estadio 2: 5 / estadio 3: 8.4 / estadio 4: 12.4). Este estudio tiene el valor adicional de identificar la asociación entre el grado de HTA y el riesgo progresivo de desarrollar ERC. Específicamente, cuando la HTA es analizada como una variable continua, la elevación de la PAS o la PAD un desvío estándar por encima de lo normal se asocia con un incremento de riesgo de 1.7 de desarrollar ERC. Esencialmente, pequeños ascensos tensionales progresivos se asocian con un incremento en el riesgo de progresar a ERC-extrema ⁽⁴⁾.

Los datos aportados sustentan el vínculo entre la presencia de HTA y la progresión de la ERC.

Si bien esta relación positiva entre HTA y progresión de la ERC está demostrada, la evidencia es débil en poder demostrar que el control estricto de presión arterial previene la progresión de

la ERC en pacientes con enfermedad renal conocida como será analizado en otro apartado de esta revisión. Es posible que sean necesarios más estudios para poder concluir al respecto.

Algunos patrones de Hipertensión Arterial se vincularon a mayor desarrollo y progresión de Enfermedad Renal Crónica

Terawaki y cols.⁽¹³⁾ evalúan de forma prospectiva la incidencia de ERC en pacientes con hipertensión enmascarada. Enrolan 1365 pacientes a los que indican automedida de presión arterial en domicilio y controlan cifras de presión arterial en consultorio. En función de los hallazgos clasifican a los individuos en cuatro grupos: presión arterial normal definida (60.3%), HTA de túnica blanca (14.9%), HTA enmascarada (12.8%), HTA definida (12%). El filtrado glomerular estimado para cada grupo fue 61.7 ml/min, 61.8 ml/min, 59.6 ml/min y 57.3 ml/min respectivamente. Presentaron proteinuria significativa por grupos 4.2%, 8.9%, 10.3% y 12.8% respectivamente. Presentaron proteinuria y un filtrado glomerular por debajo de 60 ml/min: 2.3%, 3%, 6.3% y 9.8% respectivamente. Cuando se compara el grupo de pacientes con presión arterial normal definida con los grupos de HTA enmascarada e HTA definida, los parámetros que evidencian presencia de ERC son significativamente diferentes ($p < 0.05$ para la comparación entre cada grupo). El riesgo relativo ajustado de desarrollar ERC cuando se comparó con el grupo de presión arterial normal definida (referencia) fue 2.56 para HTA enmascarada y 3.60 para HTA definida⁽¹³⁾.

Este estudio sugiere que la presencia de HTA enmascarada se vincula al desarrollo de ERC.

Mc Mullan y cols.⁽¹⁴⁾ evalúan la utilidad del monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA) en identificar patrones tensionales predictores de desarrollar ERC. Realizan un estudio prospectivo de cohorte en el que participan 603 individuos con función renal normal al inicio del mismo. Se les realiza MAPA a cada uno de ellos al inicio del estudio y se los sigue una media de 8.1 años. Analizan la asociación entre la presencia de dipping nocturno y ascenso tensional matinal con el desarrollo de ERC incidente. Adicionalmente analizan la relación entre ERC incidente e HTA nocturna, diurna, de túnica blanca y enmascarada. Encuentran que un 10% de incremento del dipping nocturno se asocia con un decremento en el riesgo de ERC incidente (OR 0.55, intervalo de confianza 95%). La presencia de HTA matinal no se asoció con un incremento en la ERC incidente. La presencia de HTA nocturna aislada y el incremento de la PAD durante el sueño mostraron asociación con ERC incidente pero la misma no fue significativa. Concluyen que la pérdida del dipping nocturno se asocia con el desarrollo de ERC incidente⁽¹⁴⁾.

En un estudio reciente, Kanno y cols.⁽¹⁵⁾ intentan poner en evidencia la relación entre la presencia de HTA-enmascarada e HTA de túnica blanca con el desarrollo de ERC. Realizan monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA) y búsqueda de ERC mediante estudio de la creatinina plasmática y examen de orina en 1023 individuos japoneses. En función de los datos del registro tensional establecen cuatro grupos: presión arterial normal definida (60%), HTA de túnica blanca (15.4%), HTA-enmascarada (15%) e HTA definida (9.6%). Se utilizó un modelo de regresión logística para estimar el riesgo relativo (RR) de desarrollo de ERC. Comparado con el grupo de presión arterial normal definida (referencia) el RR de desarrollar ERC fue significativamente mayor en HTA definida (OR 2.81, $p=0.0001$), HTA-enmascarada (OR 2.29, $p=0.0004$) e HTA de túnica blanca (OR 1.67, $p=0.0368$). Concluyen que la HTA de túnica blanca se asocia con el desarrollo de ERC⁽¹⁵⁾.

A la luz de lo analizado, la evidencia sugiere que la pérdida del patrón dipping nocturna, así como la presencia de HTA enmascarada se vinculan al desarrollo de ERC. Reciente evidencia sugiere que la HTA de túnica blanca también muestra correlación con el desarrollo de ERC futura.

Este último aspecto resulta controversial, dado que en la práctica clínica la HTA de túnica blanca no es universalmente considerada como enfermedad hipertensiva. Es necesaria más evidencia para que el hallazgo de HTA de túnica blanca derive en intervenciones clínicas específicas.

La noción de que la pérdida del dipping nocturno se asocia al desarrollo de ERC puede derivar de futuro en cambios en la toma de decisión terapéutica frente al paciente individual.

El tamizaje en busca de Enfermedad Renal Crónica es recomendado en pacientes con Hipertensión Arterial

Las pruebas de tamizaje separan un grupo de individuos que probablemente tengan una enfermedad determinada, de otro grupo que probablemente no la tenga. No tienen un fin

diagnóstico en sí mismo, y aquellos individuos con hallazgos positivos deben ser referidos para completar la etapa diagnóstica y ser sometidos a una terapéutica específica si así lo requieren ⁽¹⁶⁾.

Justifica realizar pruebas de tamizaje cuando el problema de salud es prevalente y tiene consecuencias individuales y poblacionales relevantes. Es requisito para realizarlas conocer la historia natural de la enfermedad y el hecho de que la patología que se busca transite por una etapa latente o asintomática ⁽¹⁷⁾.

Las pruebas de tamizaje deben ser sensibles y específicas, sencillas de realizar y económicas, seguras y fiables. Debe existir por último un tratamiento accesible y efectivo que justifique su realización ⁽¹⁸⁾.

La ERC cumple los requisitos necesarios para ser buscada activamente en poblaciones de riesgo. Tiene elevada prevalencia a nivel mundial y nacional. Esta prevalencia es marcadamente menor en individuos menores de 50 años y en quienes no tienen factores de riesgo para su desarrollo. Tiene una considerable vinculación con disminución de la calidad de vida, morbilidad y mortalidad, y adicionalmente determina altos costos en salud ⁽¹⁹⁾.

Más del 90% de los pacientes con ERC se encuentran en estadios tempranos 1-3 al momento de su detección, y la mayoría son asintomáticos ⁽²⁰⁾. El tamizaje de ERC intenta por tanto identificar tempranamente a los individuos con ERC asintomáticos con el fin de prevenir o retrasar la progresión a estadios más avanzados de la enfermedad ⁽²¹⁾. El hallazgo de alteraciones en los test de tamizaje implica un seguimiento con pruebas diagnósticas más específicas e instauración posterior de tratamiento si es requerido, por lo que no se constituye un fin en sí mismo ⁽¹⁶⁾.

Tamizaje de ERC: ¿A quiénes?

Se recomienda la búsqueda activa de ERC en pacientes con factores de riesgo para desarrollar la enfermedad: HTA, diabetes mellitus, presencia de enfermedad cardiovascular, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, infección por el virus de la hepatitis C e historia familiar de ERC ⁽¹⁹⁾.

Dado el vínculo recíproco entre HTA, enfermedad cardiovascular y ERC, la presencia de las primeras debe sugerir fuertemente la existencia de una ERC no diagnosticada ⁽²⁰⁾.

Es controvertida la búsqueda de ERC en pacientes asintomáticos y sin factores de riesgo para su desarrollo. La Sociedad Americana de Nefrología recomienda el tamizaje de ERC en pacientes con y sin factores de riesgo alegando la potencial prevención y enlentecimiento de la enfermedad en el caso de ser diagnosticada, con la contrapartida de que se utilizan para el tamizaje pruebas de bajo costo ⁽²⁰⁾.

En el otro extremo, una reciente guía de práctica clínica del American College of Physicians no recomienda el tamizaje de ERC en individuos asintomáticos y sin factores de riesgo ⁽²¹⁾. Esta recomendación la basa en la ausencia de estudios controlados y randomizados que evalúen los beneficios o daños del tamizaje de ERC ⁽²¹⁾.

En la misma línea algunos autores refieren que determinar la albuminuria en una única muestra en la población general sin factores de riesgo para ERC puede asociarse con un porcentaje de falsos positivos estimado en 13%-18% lo que determinaría un sobre-diagnóstico de ERC y eventuales tratamientos innecesarios ⁽²²⁾.

Posiblemente entre ambos extremos exista una posición intermedia, que incluya la realización de tamizaje en individuos con riesgo de ERC y eventualmente en individuos asintomáticos y de riesgo bajo seleccionados.

Tamizaje de ERC: ¿Cómo?

Se sugiere para tamizaje de ERC la medición sistemática de la presión arterial, medición de la creatinina sérica y a partir de su valor la estimación del filtrado glomerular mediante fórmulas validadas y realización de una tira de orina para evaluar la presencia de proteinuria (18,19,21).

La mayoría de las guías recomiendan realizar tamizaje de ERC con albuminuria (en vez de proteinuria) ya que es usualmente una manifestación más temprana de ERC en hipertensos y diabéticos, además de ser un marcador conocido de riesgo cardiovascular ⁽¹⁹⁾.

La tirilla de orina que detecta proteinuria tiene un costo bastante menor pero es menos sensible y específica que la determinación de albuminuria. Dado que igualmente se ha demostrado la eficacia de la proteinuria en predecir ERC y muerte cardiovascular, la elección por una u otra tira de orina deberá supeditarse a la realidad de costos de cada población.

En un estudio nacional Ríos y cols.⁽²³⁾ evalúan el resultado del tamizaje de ERC en una población ambulatoria de una clínica preventiva. Se trató de un estudio observacional y prospectivo en el que se realizó una tira de orina para determinar la presencia de proteinuria y la determinación de creatinina plasmática para estimar el filtrado glomerular mediante fórmula CKD-EPI. Se estudió 83.912 adultos asintomáticos que acudieron a realizar consulta preventiva obligatoria (Carné de Salud). Se consideró presencia de ERC frente al hallazgo de proteinuria > a 1 cruz que equivale a $\geq 0,3$ g/l y/o la presencia de un filtrado glomerular ≤ 60 ml/minuto. La prevalencia global de proteinuria fue 6% (5.5% en individuos sin factores de riesgo para ERC, 6.7% en pacientes con HTA sin diabetes, 9.2% en pacientes con diabetes sin HTA y 13,6% en pacientes con HTA y diabetes). La prevalencia global de un filtrado glomerular ≤ 60 ml/minuto fue 1.8%, siendo la edad y la presencia de HTA factores de riesgo independientes para presentar un filtrado glomerular descendido. Considerados en conjunto la presencia de proteinuria y filtrado glomerular ≤ 60 ml/minuto, la prevalencia de ERC alcanzó 9.2%. La presencia de factores de riesgo aumento la frecuencia de ERC probable ($p < 0.05$). Concluyen que el tamizaje en la población que se realiza estudios preventivos (Carne de Salud obligatorio) es útil para detectar ERC temprana⁽²³⁾.

Los datos aportados ratifican la utilidad del tamizaje de ERC en pacientes con factores de riesgo. Más controvertido es el tamizaje en poblaciones sin factores de riesgo para ERC, por lo que en ausencia de evidencia al respecto es el juicio clínico el que debe determinar la necesidad de realizarlo en el paciente individual.

En busca del valor objetivo de presión arterial en los pacientes con Enfermedad Renal Crónica

Este aspecto de controversia carece de evidencia contundente.

En un estudio realizado 20 años atrás Klahr y cols.⁽²⁴⁾ establecieron dos grupos de pacientes: grupo 1 con 585 pacientes con filtrado glomerular entre 55 y 25 ml/minuto, y grupo 2 con 255 pacientes con filtrado glomerular entre 24 y 13 ml/minuto. Al grupo 1 le asignaron una dieta baja en proteínas (0.58 g/k/día) versus una dieta normoproteica (1.3 g/k/día), y control de presión arterial usual (PA media 107 mmHg) versus control estricto de presión arterial (PA media 92 mmHg). Al grupo 2 le asignaron una dieta baja en proteínas (0.58 g/k/día) versus una dieta muy baja en proteínas (0.28 g/k/día), y control usual (PA media 107 mmHg) versus control estricto de presión arterial (PA media 92 mmHg). La media de seguimiento de ambos grupos fue 2.2 años. En ninguno de los grupos la exposición a un control tensional estricto vs valores objetivo standard de presión arterial demostraron influir de manera distinta en la caída del filtrado glomerular durante el periodo de seguimiento⁽²⁴⁾.

En un estudio publicado por el grupo colaborativo AASK (African-American Study of Kidney Disease and Hypertension) encabezado por Appel⁽²⁵⁾ se randomizó 1094 pacientes de raza negra con ERC secundaria a HTA a recibir en una fase inicial control standard de cifras tensionales (PA media 102 a 107 mmHg - < 140/90 mmHg-) vs control intensivo (PA media 92 mmHg o menor - < 130/80 mmHg-). En una segunda fase se inició un estudio de cohorte donde se siguió a la población por un periodo máximo de 12.2 años mediante controles periódicos y medición semestral de creatinina plasmática. Se consideró progresión de la ERC a la duplicación en los valores de creatinina basal o el desarrollo de ERC-extrema. La duplicación en los valores de creatinina ocurrió en 328 pacientes en la fase inicial y en 239 pacientes en la segunda fase del estudio. No encontró diferencia en la progresión de la ERC entre los pacientes asignados al grupo de control standard de presión arterial y los asignados al grupo de control intensivo. Sin embargo si hubo diferencias significativas a favor del control intensivo de presión arterial en los individuos que tenían proteinuria respecto a los que no, concluyendo que para aquellos pacientes con proteinuria/creatininuria ≥ 0.22 el control mas estricto de la presión arterial se vinculó a menor progresión de la ERC⁽²⁵⁾.

En el estudio REIN-2 (Ramipril Efficacy in Nephropathy 2), Ruggenti y cols.⁽²⁶⁾ valoran si el control tensional estricto por debajo de los valores objetivo habitual previene la progresión de la ERC en pacientes no diabéticos con nefropatía proteinúrica. Incluyen 338 pacientes y los asignan a un grupo de control convencional (PAD < 90 mmHg) a 169 pacientes y a control intensivo (PAS < 130 y PAD < 80 mmHg) a 169 pacientes. La totalidad de pacientes recibió tratamiento con ramipril (2.5 a 5 mg día). Para alcanzar objetivo de control intensivo se asoció bloqueantes de los canales de calcio (felodipina 5 a 10 mg/día). En un seguimiento a 19 meses

38 de 167 pacientes (23%) (dos excluidos del estudio) asignados al grupo de control estricto y 34 de 168 (20%) (uno excluido del estudio) asignados al grupo control convencional progresaron a ERC-extrema (hazard ratio 1, intervalo de confianza 95%, $p=0.99$). Concluyen que el control estricto de presión arterial versus el control convencional no modifica la progresión a ERC-extrema en pacientes no diabéticos con nefropatía proteinúrica ⁽²⁶⁾.

En base a estos estudios, entre otros, las guías KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) ⁽²⁷⁾ sugiere valores de presión arterial objetivo en diferentes escenarios de pacientes con ERC no diabéticos:

Adultos con enfermedad renal crónica, no diabéticos, con albuminuria menor a 30mg/día, KDIGO recomienda con moderada evidencia presión arterial objetivo $\leq 140/90$ mmHg.

Adultos con enfermedad renal crónica, no diabéticos, con albuminuria entre 30 y 300mg/día, KDIGO sugiere con evidencia muy baja presión arterial objetivo $\leq 130/80$ mmHg.

Adultos con enfermedad renal crónica, no diabéticos, con albuminuria mayor a 300mg/día, KDIGO sugiere con baja evidencia presión arterial objetivo $\leq 130/80$ mmHg.

Posterior a la publicación de las guías KDIGO algunos estudios han revelado nueva evidencia sobre las cifras objetivo de presión arterial en pacientes con ERC.

Una revisión sistemática y metanálisis realizado por Lv y cols. ⁽²⁸⁾ reunió estudios que evaluaron los efectos renales y cardiovasculares vinculados al control intensivo de cifras tensionales en pacientes con ERC. Identificaron 11 estudios que en total reunían 9287 pacientes con ERC y 1264 eventos renales (definidos como la duplicación de los valores de creatinina plasmática y el deterioro del filtrado glomerular de 50% o mayor, o el desarrollo de ERC-extrema). Comparado con regímenes tensionales standard, una estrategia de control tensional intensiva se vinculó a disminución del riesgo de desarrollo de eventos renales (hazard ratio 0.82 con intervalo de confianza de 95% para la combinación de eventos duplicación de creatinina plasmática y disminución del filtrado glomerular $\leq 50\%$, y hazard ratio 0.79 con intervalo de confianza de 95% para el evento ERC-extrema). No fue claro el efecto del control intensivo de la presión arterial sobre el desarrollo de eventos cardiovasculares ⁽²⁸⁾.

Xie y cols. ⁽²⁹⁾ realizan recientemente una revisión sistemática y metanálisis en busca de objetivar la eficacia y la seguridad de las estrategias de control intensivo de presión arterial. Identifican 19 estudios que incluyen en conjunto 44.989 participantes, en los cuales se identificó 2496 eventos cardiovasculares mayores en una media de seguimiento de 3.8 años. Los pacientes fueron sometidos a una estrategia de disminución de presión arterial intensiva (media 133/76 mmHg) o a una estrategia de control de presión arterial menos intensiva (media 140/81 mmHg). El grupo con control intensivo alcanzó una disminución en el riesgo relativo de eventos cardiovasculares mayores (14%, 4 a 22, intervalo de confianza 95%), infarto de miocardio (13%, 0 a 24, intervalo de confianza 95%), accidente cerebrovascular (22%, 10 a 32, intervalo de confianza 95%), albuminuria (10%, 3 a 16, intervalo de confianza 95%) y progresión de la retinopatía (19%, 0 a 34, intervalo de confianza 95%). Sin embargo el control más intensivo de las cifras tensionales no mostró claro beneficio sobre el riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca (15%, - 11 a 34, intervalo de confianza 95%), muerte cardiovascular (9%, - 11 a 26, intervalo de confianza 95%), mortalidad global (9%, - 3 a 9, intervalo de confianza 95%) o ERC-extrema (10%, - 6 a 23, intervalo de confianza 95%). El beneficio del control intensivo fue superior en aquellos estudios que incluyeron pacientes con enfermedad vascular, enfermedad renal o diabetes. Eventos adversos graves asociados con el descenso tensional fueron hallados en seis estudios con un rango de 1.2%/año en el grupo bajo control intensivo y 0.9% en el grupo con control menos intensivo (RR 1.35, 0.93 a 1.97, intervalo de confianza 95%). La presencia de hipotensión severa fue más frecuente en el grupo bajo tratamiento intensivo (RR 2.68, 1.21 a 5.89, $p=0.015$) ⁽²⁹⁾.

La evidencia es en algunos aspectos contrapuesta. En este escenario y hasta que existan nuevos datos que permitan tomar decisiones basadas en ellos parece razonable ajustarse a los objetivos de presión arterial sugeridos por las guías KDIGO ⁽²⁷⁾.

Bibliografía

- 1- Kindig DA. Understanding population health terminology. *Milbank Q* [online]. 2007 [consulted: 04/04/2016]; 85(1):139-61. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2690307/pdf/milq0085-0139.pdf>
- 2- Dawber TR, Meadors GF, Moore FE. Epidemiological Approaches to Heart Disease: The Framingham Study. *Am J Public Health* [online]. 1951 [consulted: 04/04/2016]; 41(3):279-86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1525365/>
- 3- O'Donnell CJ, Elosua R. Factores de riesgo cardiovascular. Perspectivas derivadas del Framingham Heart Study. *Rev Española Cardiol* [online]. 2008 [consulted 19/04/2016]; 61(3):299-310. Available from: <http://www.revespcardiol.org/es/factores-riesgo-cardiovascular-perspectivas-derivadas/articulo/13116658/>
- 4- Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE, et al. Blood Pressure and End-Stage Renal Disease in Men. *N Engl J Med* [online]. 1996 [consulted 04/09/2016]; 334(1):13-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199601043340103>
- 5- Haroun MK, Jaar BG, Hoffman SC, Comstock GW, Klag MJ, Coresh J. Risk factors for chronic kidney disease: a prospective study of 23,534 men and women in Washington County, Maryland. *J Am Soc Nephrol* [online]. 2003 [consulted 20/09/2016]; 14(11):2934-41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14569104>
- 6- Yamagata K, Ishida K, Sairenchi T, Takahashi H, Ohba S, Shiigai T, et al. Risk factors for chronic kidney disease in a community-based population: a 10-year follow-up study. *Kidney Int* [online]. 2007 [consulted 20/09/2016]; 71(2):159-66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17136030>
- 7- Cao X, Xie X, Zhou J, Yuan H, Chen Z. Relationship between prehypertension and incidence of chronic kidney disease in a general population: a prospective analysis in central south China. *Int Urol Nephrol* [online]. 2014 [consulted 20/09/2016]; 46(11):2183-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25134942>
- 8- Tozawa M, Iseki K, Iseki C, Kinjo K, Ikemiya Y, Takishita S. Blood pressure predicts risk of developing end-stage renal disease in men and women. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)* [online]. 2003 [consulted 20/09/2016]; 41(6):1341-5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12707291>
- 9- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* [online]. 2002 Feb [consulted 20/09/2016]; 39(2 Suppl 1):S1-266. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11904577>
- 10- Parving H-H, Brenner BM, McMurray JJ V, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* [online]. 2012 [consulted 20/09/2016]; 367(23):2204-13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23121378>
- 11- Halbesma N, Jansen DF, Stolk RP, De Jong PE, Gansevoort RT, PREVEND Study group. Changes in renal risk factors versus renal function outcome during follow-up in a population-based cohort study. *Nephrol Dial Transplant* [online]. 2010 Jun [consulted 20/09/2016]; 25(6):1846-53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20054026>
- 12- Chang P-Y, Chien L-N, Lin Y-F, Wu M-S, Chiu W-T, Chiou H-Y. Risk factors of gender for renal progression in patients with early chronic kidney disease. *Medicine (Baltimore)* [online]. 2016 Jul [consulted 20/09/2016]; 95(30):e4203. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27472690>
- 13- Terawaki H, Metoki H, Nakayama M, Ohkubo T, Kikuya M, Asayama K, et al. Masked hypertension determined by self-measured blood pressure at home and chronic kidney disease in the Japanese general population: the Ohasama study. *Hypertens Res* [online]. 2008 [consulted 20/09/2016]; 31(12):2129-35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19139602>
- 14- McMullan CJ, Hickson DA, Taylor HA, Forman JP. Prospective analysis of the association of ambulatory blood pressure characteristics with incident chronic kidney disease. *J Hypertens* [online]. 2015 [consulted 20/09/2016]; 33(9):1939-46; discussion 1946. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26066645>
- 15- Kanno A, Metoki H, Kikuya M, Terawaki H, Hara A, Hashimoto T, et al. Usefulness of assessing masked and white-coat hypertension by ambulatory blood pressure monitoring for determining prevalent risk of chronic kidney disease: the Ohasama study. *Hypertens Res* [online]. 2010 [consulted 20/09/2016]; 33(11):1192-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20703228>
- 16- Hallan SI, Dahl K, Oien CM, Grootendorst DC, Aasberg A, Holmen J, et al. Screening strategies for chronic kidney disease in the general population: follow-up of cross sectional health survey. *BMJ* [online]. 2006 [consulted 20/09/2016]; 333(7577):1047. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17062598>

- 17- Berns JS. Routine screening for CKD should be done in asymptomatic adults... selectively. *Clin J Am Soc Nephrol* [online]. 2014 [consulted 20/09/2016];9(11):1988–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25237073>
- 18- Powe NR, Boulware LE. Population-based screening for CKD. *Am J Kidney Dis* [online]. 2009 [consulted 20/09/2016];53(3 Suppl 3):S64–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19231763>
- 19- Komenda P, Ferguson TW, Macdonald K, Rigatto C, Koolage C, Sood MM, et al. Cost-effectiveness of primary screening for CKD: a systematic review. *Am J Kidney Dis* [online]. 2014 [consulted 20/09/2016];63(5):789–97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24529536>
- 20- Qaseem A, Wilt TJ, Cooke M, Denberg TD. The paucity of evidence supporting screening for stages 1-3 CKD in asymptomatic patients with or without risk factors. *Clin J Am Soc Nephrol* [online]. 2014 [consulted 20/09/2016];9(11):1993–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25237074>
- 21- Komenda P, Rigatto C, Tangri N. Screening Strategies for Unrecognized CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* [online]. 2016 [consulted 20/09/2016];11(6):925–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27197906>
- 22- McClellan WM, Ramirez SPB, Jurkovitz C. Screening for chronic kidney disease: unresolved issues. *J Am Soc Nephrol* [online]. 2003 [consulted 20/09/2016];14(7 Suppl 2):S81–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12819308>
- 23- Rios Bruno P, Schwedt E, Solá Schnir L, Gadola L, de Souza N, Lamadrid V. Importancia del examen médico preventivo para el diagnóstico precoz de enfermedad renal en Uruguay. Programa Nacional de Salud Renal. *Arch Med Interna*. 2015;37(3):114–21.
- 24- Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* [online]. 1994 [consulted 20/09/2016];330(13):877–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8114857>
- 25- Appel LJ, Wright JT, Greene T, Agodoa LY, Astor BC, Bakris GL, et al. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med* [online]. 2010 [consulted 20/09/2016];363(10):918–29. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20818902>
- 26- Ruggenenti P, Perna A, Loriga G, Ganeva M, Ene-lordache B, Turturro M, et al. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* [online]. [consulted 22/09/2016];365(9463):939–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15766995>
- 27- Wheeler DC, Becker GJ. Summary of KDIGO guideline. What do we really know about management of blood pressure in patients with chronic kidney disease? *Kidney Int* [online]. 2013 [consulted 22/09/2016];83(3):377–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23325075>
- 28- Lv J, Ehteshami P, Sarnak MJ, Tighiouart H, Jun M, Ninomiya T, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* [online]. 2013 [consulted 22/09/2016];185(11):949–57. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23798459>
- 29- Xie X, Atkins E, Bennet A, Neal B, Ninomiya T, Woodward M, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;30(387):435–43.

Revisión

Uso racional de benzodiazepinas: hacia una mejor prescripción

Rational use of benzodiazepines: towards a better prescription

Dra. Viviana Domínguez

Prof. Adjunta Departamento de Farmacología y Terapéutica.

Dr. Martín Collares

Asistente Clínica Médica A. Hospital de Clínicas.

Dra. Gabriela Ormaechea

Profesora Clínica Médica A. Hospital de Clínicas.

Dr. Gustavo Tamosiunas

Profesor Departamento de Farmacología y Terapéutica.

RESUMEN

Las benzodiazepinas constituyen un grupo de fármacos de amplia prescripción en la práctica clínica. Sus efectos farmacológicos son compartidos pero su perfil farmacocinética modifica su utilidad en los diferentes escenarios clínicos. Su prescripción irracional es un problema de salud pública mundial, siendo el uso crónico y los riesgos asociados al mismo un claro ejemplo de este patrón de uso no apropiado. Están sujetas a interacciones farmacológicas frecuentes y existen poblaciones más vulnerables a sus efectos adversos, como los ancianos. Algunos de sus efectos adversos más notorios son las caídas y la aparición de dependencia y tolerancia asociado a un incorrecto uso crónico, con la aparición de síndromes de discontinuación si estese interrumpe en forma brusca. Existen pautas de uso racional que deben conocerse al realizar su prescripción.

Palabras claves: benzodiazepinas. Prescripción.

ABSTRACT

Benzodiazepines are a drug group widely prescribed in clinical practice. Its pharmacological effects are shared but their pharmacokinetic profile changes their usefulness in different clinical scenarios. Benzodiazepines irrational prescribing is a global public health concern, including chronic consumption and its associated risks. They are subject to frequent drug-drug interactions, and there are recognized risk populations, such as the elderly. Some of its most frequently adverse reactions include falls and the emergence of dependence and tolerance associated with chronic use. Rational use guidelines must be known in order to improve benzodiazepines prescription.

Key words: Benzodiazepines. Prescription.**Recibido:** 10/8/16 – **Aceptado:** 10/11/16**Departamento e Institución responsables:** Clínica Médica A. Departamento de Farmacología y Terapéutica. Hospital de Clínicas - Dr. Manuel Quintela. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Montevideo. Uruguay.
Correspondencia: Dra. Gabriela Ormaechea. Clínica Médica A. Hospital de Clínicas. Av Italia s/n- Piso 11. Montevideo, Uruguay.

Introducción

Las benzodiazepinas (BZD), constituyen un grupo farmacológico conocido y de amplia prescripción tanto a nivel mundial como a nivel nacional desde su aparición en la década de los 60 como sucesores de los barbitúricos. Se trata de un grupo de fármacos que comparte sus efectos farmacológicos ansiolíticos, hipnóticos, anticonvulsivantes, miorelajantes así como de inducir amnesia anterógrada¹.

Como es de esperar, también comparten sus potenciales efectos adversos y tóxicos, los cuales se vinculan con la posología y duración de tratamiento. Las principales diferencias entre las BZD disponibles radican en su perfil farmacocinético². La vida media, la potencia, la latencia y la duración de acción modifican el efecto farmacológico predominante de una BZD sobre otra.

A pesar de sus virtudes terapéuticas, su prescripción irracional es una realidad creciente, llevando a su uso indiscriminado³, con desconocimiento de sus múltiples efectos adversos e interacciones farmacológicas, existiendo asimismo poblaciones de mayor vulnerabilidad a sus efectos deletéreos. El objetivo de la siguiente revisión es analizar la evidencia disponible a través de interrogantes clínicas cotidianas con el fin de transitar el camino hacia una adecuada prescripción de BDZ. Trataremos de responder a las siguientes preguntas:

- a) La prescripción de BZD ¿es percibida como un problema real?
- b) ¿Mi paciente tiene indicación de una BZD? ¿Cuál es la más adecuada?
- c) ¿Qué efectos adversos e interacciones debo conocer? ¿Puedo asociar distintas BZD?
- d) ¿Puedo prescribirlas en forma crónica? ¿Cómo puedo retirarlas?

a) La prescripción de Benzodiazepinas ¿es percibido como un problema real?

Según datos de una encuesta realizada por estudiantes de medicina en nuestro país a pacientes internados en salas de medicina y cirugía en el Hospital de Clínicas, 57% de los pacientes encuestados habían consumido alguna vez BZD y la mayoría por un período prolongado (de años). La automedicación constituyó un 16%, un gran porcentaje de pacientes no había vuelto a controlarse con el médico prescriptor y la mayoría de las prescripciones fueron realizadas por médicos generales. La indicación más frecuente fue el insomnio (38%), seguida por la ansiedad (11%) y un porcentaje importante (33%) no recordaba o no sabía la indicación. Esta encuesta ejemplifica el uso irracional de BZD en nuestro medio destacando el uso extendido, prolongado, la automedicación y la falta de monitorización, sin embargo lo que se pretende señalar es que no parece percibirse como tal.

La VI Encuesta Nacional en Hogares sobre Consumo de Drogas - Año 2014 reveló que el 27,2% de la población estudiada ha consumido alguna vez en su vida BZD^{4,5}. Dos de cada diez lo hizo sin prescripción médica y cuando la hubo, sólo en el 37% de los casos un psiquiatra fue quien hizo la prescripción.

Un estudio publicado por el Departamento de Farmacología y Terapéutica evaluó el consumo de BZD en nuestro medio⁶. Este incluyó el 62% de la población uruguaya entre el 2010 y 2012 y concluye que el consumo global fue de 110,28 DHD (Dosis Diaria Definida/ 1.000 habitantes / día, un parámetro utilizado para poder comparar consumo de medicamentos entre países y en un mismo país entre períodos de tiempo) en promedio en el período de análisis. Las BZD más consumidas fueron las ansiolíticas siendo el primer lugar alprazolam, seguidas por clonazepam y BZD hipnóticas como flunitrazepam. Los resultados de este estudio evidencian un consumo de BZD superior al de otros países, como Portugal⁷ (96 DHD) España⁸ (89,3 DHD) y lejos de Italia (53 DHD) y Dinamarca (31 DHD). Si bien el significado de este valor puede no ser tangible a primera vista, en estos países con consumo en base a DHD por debajo a nuestros resultados se lo considera un problema de salud pública.

Otro ejemplo internacional es en Canadá, donde las dos terceras partes de los fármacos prescritos corresponden al grupo de las BZD, y al menos 1 de cada 10 personas ha consumido en alguna oportunidad, y más de un 10% lo han hecho por un período de tiempo mayor a 1 año.

Con respecto a los potenciales riesgos, se destacan datos nacionales⁹ relacionados con las intoxicaciones reportadas al Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico uruguayo (CIAT) entre el 2010 y 2011. Esta casuística no difiere de las reportadas a nivel internacional, estando implicadas las BZD en 28.8% del total de las consultas por intoxicaciones. Se observó un claro predominio de la población adulta de sexo femenino siendo la circunstancia de intoxicación

intencional en la mayoría de los casos (89,5%). Clonazepam, diazepam y alprazolam fueron las BZD mayoritariamente implicadas y únicamente un 1% correspondieron a casos severos.

Asimismo, los resultados de un estudio de casos y controles realizado en nuestro medio, sugieren una asociación entre el consumo de BZD y la presencia de fractura traumática de cadera¹⁰, siendo el riesgo calculado en los pacientes consumidores de BZD vs los no consumidores de 4,5 (IC 95% 1,7-11,6).

Otro aspecto alarmante es la asociación de BZD en un mismo paciente, hecho extremadamente frecuente e inapropiado. Un estudio observacional retrospectivo¹¹ realizado en la Policlínica Psiquiátrica del Hospital Vilardebó, reveló que un 40% de los pacientes recibe dos BZD, y un 5 % asociación de tres BZD.

Por lo tanto, la evidencia nacional e internacional es contundente, manifestando un problema de salud pública real y creciente, con un consumo elevado, desproporcionado, y por períodos de tiempo inadmisibles, aunque nuevamente, no parece ser percibido como tal por nuestra sociedad.

b) ¿Mi paciente tiene indicación de una Benzodiacepina? ¿Cuál es la más adecuada?

La prescripción de BZD se ha extendido ampliamente en la práctica médica, muchas veces sin un sustento científico acorde. Las indicaciones aprobadas por las principales agencias reguladoras de medicamentos para las BZD de vida media intermedia o prolongada incluyen el tratamiento de trastornos de ansiedad a corto plazo, la privación alcohólica, el alivio del dolor musculoesquelético, y el uso como coadyuvantes en trastornos convulsivos. Las BZD de vida media corta se encuentran indicadas como coadyuvantes en la inducción anestésica y en el tratamiento del insomnio a corto plazo¹². Asimismo, su empleo se ha ampliado a otros escenarios clínicos como trastornos del movimiento, síndromes depresivos y deshabitación de drogas de abuso. Por lo tanto conocer su perfil farmacológico permite transitar hacia una prescripción más racional, limitando su uso en escenarios clínicos de probada eficacia. En tal sentido las BZD comparten un mismo mecanismo de acción, por lo que sus efectos: ansiolítico, sedante-hipnótico, relajante muscular, anticonvulsivante y amnesia, son similares para todas ellas. Las principales diferencias entre las BZD radican en su farmacocinética y potencia, características en las cuales debemos basar su selección. Los aspectos farmacocinéticos más relevantes incluyen su vida media, potencia, latencia y metabolismo, parámetros que influyen en la duración de acción y el predominio de un efecto farmacológico sobre otro.

Se han clasificado a las BZD por su duración de acción en: acción corta, intermedia y larga, según su vida media y producción de metabolitos activos. Esta es una clasificación útil, pero se destaca que no debe ser el único criterio a tomar en cuenta para la selección, ya que la distribución es un parámetro muy importante a la hora de determinar la duración de la acción de estos fármacos. Las BZD con elevada liposolubilidad como midazolam ($t_{1/2} = 2$ hs) y diazepam ($t_{1/2} = 50$ hs) tienen una fase de redistribución muy rápida (hacia compartimentos periféricos como músculo y grasa) luego de una dosis única i/v, por lo cual las concentraciones plasmáticas disminuyen rápidamente, disminuyendo así su efecto inicial. Esto explica porqué la vida media del fármaco no siempre se relaciona con la duración del efecto.

Con respecto al metabolismo, estas se metabolizan a nivel hepático, mayoritariamente en el sistema del citocromo P450 generando muchas veces metabolitos intermedios, activos, que en general prolongan la duración del efecto del fármaco original.

Otras BZD, requieren únicamente glucurono-conjugación para ser eliminadas, tal es el caso de **lorazepam y oxazepam**. De este modo, lorazepam y oxazepam son útiles en **pacientes de edad avanzada** ante todo, ya que las demás BZD ven prolongada su duración de acción con la potenciación de sus efectos clínicos. Este hecho tan simple es demasiadas veces olvidado por el prescriptor. Otros grupos que se ven beneficiados por estas BZD son los portadores de insuficiencia hepatocítica, o que reciben polifarmacia, ya que están libres de interacciones a nivel del citocromo P450. En la Tabla 1 se resumen algunas de las propiedades farmacocinéticas de las principales BZD utilizadas en nuestra práctica clínica.

FÁRMACO	VIDA MEDIA	POTENCIA	INICIO ACCIÓN	USO CLÍNICO
Midazolam	Corta	Alta	Intermedio	Hipnótico
Alprazolam	Intermedia	Alta	Intermedio	Ansiolítico
Lorazepam	Intermedia	Alta	Intermedio	Ansiolítico
Diazepam	Larga	Baja	Rápido	Anticonvulsivante
Oxacepam	Intermedia	Baja	Lento	Ansiolítico
Clobazam	Larga	Baja	Intermedio	Ansiolítico
Flunitrazepam	Larga	Alta	Rápido	Hipnótico
Bromazepam	Intermedia	Intermedia	Rápido	Ansiolítico

Tabla 1: Propiedades farmacológicas y usos clínicos de las BZD más utilizadas. Adaptada de Danza A, Cristiani F, Tamosiunas G. Riesgos asociados al uso de benzodiazepinas. Arch Med Interna 2009; 31;4: 103-7.

Adequar la prescripción al escenario clínico adecuado en función de estas características es parte de una buena prescripción.

Se limitará la discusión a su indicación más frecuente, como hipnóticos y ansiolíticos.

Se pretende asimismo destacar un uso muy extendido, ligado a las **asociaciones fijas** con fármacos “digestivos” (antiespasmódicos de tipo antimuscarínicos, domperidona, cimeticona). Se destaca que estos preparados (que por una rara disposición ministerial se vende sin recetas de psicofármacos) además de no ser inocuos por el perfil benzodiazepínicos, al asociar antimuscarínico le produce un segundo y quizás más serio perjuicio al sujeto de edad avanzada a saber, **el riesgo de cuadros confusionales**.

Las agencias reguladoras de medicamentos recomiendan indicar a las BZD como hipnóticos solamente cuando sea imprescindible, a la mínima dosis eficaz, y por un período no superior a las cuatro semanas, revisando de forma periódica la necesidad de mantener el tratamiento.

No constituyen en ninguna de las guías de tratamiento del insomnio una primera opción terapéutica¹³⁻¹⁴. De optar por un BZD, las de vida media corta o intermedia serían la opción más adecuada, considerando un uso restringido a no más de 4 semanas.

Con respecto a los trastornos de ansiedad, las BZD son eficaces en el tratamiento de este desorden, reduciendo en forma rápida los síntomas somáticos y emocionales. Sólo se encuentran indicadas para el tratamiento de un trastorno intenso¹⁵, que limite la actividad del paciente que lo padece, no debiendo superar el mismo las 8 a 12 semanas incluyendo la retirada. Esta condición y los potenciales riesgos a los cuales se hará mención, limitan su uso crónico en esta entidad, manteniendo su utilidad en dos escenarios clínicos: en agudo, como tratamiento sintomático, o bien al inicio del tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). En los pacientes con trastorno depresivo su uso puede ser adyuvante al tratamiento con ISRS¹⁶; en pacientes con un componente emocional o somático de ansiedad, al inicio del tratamiento y con un descenso programado por los plazos de 4 a 6 semanas. Por su perfil, clonazepam es una opción aconsejable e estos dos últimos contextos clínicos.

En suma, el uso terapéutico de las BZD debe restringirse a las indicaciones mencionadas, evaluando siempre, además de su perfil de seguridad e interacciones a las que luego se hará referencia, sus características farmacocinéticas y su lugar en el tratamiento de la afección que padece el paciente, evitando su uso indiscriminado y crónico.

c) ¿Qué efectos adversos e interacciones debo conocer? ¿Pueden asociarse distintas Benzodiazepinas?

Las BZD como grupo farmacológico presentan potenciales riesgos, derivados de su efecto farmacológico, los cuales dependen de las características del paciente de las posibles interacciones farmacológicas y de su prescripción irracional a dosis inadecuadas o por períodos prolongados. Se abordará este aspecto, recorriendo la evidencia disponible:

- c.1) BZD e interacciones farmacológicas
- c.2) BZD y riesgo de caídas
- c.3) BZD y deterioro cognitivo
- c.4) BZD en el anciano

c.1) BZD e interacciones farmacológicas

Para la mayoría de las BZD, su metabolismo hepático microsomal es fuente de interacciones medicamentosas¹⁷. Las BZD presentan frecuentes interacciones tanto derivadas de su efecto (farmacodinámicas) como de su metabolismo (farmacocinéticas). Debemos recordar que todos los depresores del SNC se potencian y que la modulación del citocromo P450 por inductores o inhibidores de las enzimas microsomales CYP es una interacción que debemos tener en cuenta. La mayoría de la BZD se metabolizan en el hígado por oxidación (dependiente de enzimas microsomales CYP 3A4) generando metabolitos activos e inactivos, y luego por conjugación. En tal sentido fármacos de uso muy frecuente en nuestra práctica diaria interactúan con las BDZ, potenciando o reduciendo su efecto farmacológico.

En la tabla 2 se enumeran algunas de dichas interacciones.

La oxidación sufre cambios con la edad, la insuficiencia hepática y con interacciones con otros fármacos, a diferencia de la conjugación. **Por ello las BZD que solo sufren conjugación como lorazepam y oxacepam son preferidas en ancianos y pacientes con hepatopatías.**

FARMACOCINÉTICAS	Aumentan la concentración de BZD	Digoxina ISRS Isoniazida Ketoconazol Omeprazol Betabloqueantes Anticonceptivos
	Disminuyen la concentración de BZD	Antiácidos Carbamazepina Levodopa Cafeína Tabaco
FARMACODINÁMICAS	Aumentan efectos depresores	Antidepresivos Neurolépticos Anticonvulsivantes Antihistaminicos Opiáceos Alcohol

Tabla 2: Principales interacciones farmacológicas de las BZD. Danza A, Cristiani F, Tamosiunas G. Riesgos asociados al uso de benzodiacepinas. Arch Med Interna 2009; 31;4: 103-7.

c.2) BZD y riesgo de caídas

Los accidentes ocupan el séptimo lugar como causa de muerte en los adultos mayores. Las caídas a su vez, son la principal causa de accidentes en este grupo de edad. Aunque frecuentemente las caídas no tienen consecuencias mortales, sí afectan la salud y la calidad de vida de las personas.

Las caídas constituyen uno de los síndromes geriátricos más importantes por su elevada incidencia y especialmente por las repercusiones que va a provocar en la calidad de vida tanto del anciano como del cuidador. Se reporta que un tercio de las personas mayores de 65 años que viven en la comunidad, sufren una caída anual, elevándose esta frecuencia hasta 40% de los ancianos mayores de 75 años. En los ancianos institucionalizados, dadas las características especiales de este grupo (mayores limitaciones funcionales y comorbilidades), la incidencia aumenta reportándose hasta 50% anual en los Estados Unidos. En ese país hay más de un millón quinientos mil residentes, y entre 10 a 20% de las caídas en instituciones producen lesiones serias (2-6% fracturas). También la población de estas instituciones se ha envejecido.

Diversos estudios señalan el aumento del riesgo de caídas en ancianos tratados con BZD. Un metanálisis mostró que el riesgo de caídas en mayores de 60 años aumenta un 41% en los individuos que las toman¹⁸. Se evaluó el impacto del uso de BZD en la tasa de fracturas de cadera en cinco países europeos y en Estados Unidos¹⁹. La mayor utilización de BZD se daba en España (22,3% de la población estaba tratada con BZD en un año) y la más baja en Alemania (4,7%). El riesgo de fracturas de cadera asociado al uso de BZD variaba entre 1,8% en Alemania y 8,2% en España. El riesgo de caídas se valoró en un 40%. En nuestro país un estudio de casos controles sugiere que el consumo de BZD aumenta 4,5 veces el riesgo de sufrir una fractura de cadera.

c.3) BZD en el anciano

En los ancianos se producen cambios físicos que afectan a la farmacocinética y pueden llevar a una acumulación de fármacos en el organismo. Con la edad, aumenta el volumen de distribución del fármaco, se prolonga la vida media y se incrementa la sensibilidad de los receptores.

Entre un 14-25% de los ancianos reciben fármacos potencialmente inapropiados, destacando las BZD de vida media larga²⁰. Por la mayor prevalencia de enfermedades crónicas, los ancianos son tributarios de recibir terapias de larga duración con el riesgo de que surjan más problemas relacionados con medicamentos.

Los problemas relacionados con medicamentos se han vinculado con un aumento del número de ingresos hospitalarios y de la estancia hospitalaria, con mayor morbilidad y mortalidad, y contribuyen sustancialmente al coste hospitalario. El uso de las BZD de vida media larga se considera inadecuado en los ancianos, especialmente en aquellos de mayor edad, ya que surge una potenciación de los efectos adversos y múltiples interacciones.

Por lo tanto, los ancianos constituyen un subgrupo especialmente susceptible a efectos adversos derivados de las BZD, considerando la polifarmacia, comorbilidades, mayor riesgo de interacciones y características farmacocinéticas y farmacodinámicas.

En la tabla 3 se realizan las recomendaciones a seguir en caso de tener indicación de prescripción de una BZD, evitando de ser posible aquellas con vida media larga.

• Utilizar BZD de semivida corta o intermedia que no sufra metabolismo hepático
• Evitar la BZD de vida media larga por riesgo de sedación diurna, con caídas y fractura de cadera. También presentan mayor riesgo de trastornos de memoria
• Utilizar oxazepam o lorazepam ya que previsiblemente no tengan la eliminación disminuida ya que utilizan una vía distinta a la hepática
• Utilizar dosis bajas de BZD. Una buena regla es emplear la mitad de la dosis del adulto.
• Siempre evaluar comorbilidades, polifarmacia y la concomitancia con otros depresores del SNC.

Tabla 3: Recomendaciones al prescribir BZD en el anciano

c.4) BZD y deterioro cognitivo

Desde hace muchos años existen reportes y estudios observacionales, incluso en dosis única que atribuyen a las BZD un riesgo de deterioro cognitivo, sobre todo en determinados aspectos como son la atención y la memoria. Sigue sin estar dilucidado a la luz del conocimiento actual en qué grado el uso crónico o prolongado de BZD produce deterioro cognitivo global o demencia. Algunos estudios muestran un incremento en el riesgo con el consumo prolongado, pero la información en términos generales es contradictoria. Especial interés en la comunidad científica es el riesgo de demencia, más aún cuando algunos síntomas iniciales del síndrome demencial - ansiedad, insomnio - depresión se tratan en muchas ocasiones con BZD. Existen tres grandes estudios de interés que abordaron esta problemática, dos de los cuales mostraron un riesgo de demencia asociado al uso prolongado de BZD y otro no.

Un estudio poblacional prospectivo realizado en Francia²¹ que incluyó más de 1000 participantes libres de demencia con seguimiento a 15 años encontró un riesgo significativo de 50% de demencia en los nuevos usuarios de BZD. De todos modos este estudio presenta varias limitaciones, ya que por ejemplo, sólo 95 participantes eran estrictamente nuevos usuarios de BZD, existieron muchas pérdidas en el seguimiento y no se contemplaron otros factores de confusión como el trastorno de ansiedad y trastornos del sueño cuyos síntomas pueden solaparse en sus inicios con el síndrome demencial en etapas iniciales.

Otro estudio canadiense caso-control²² evaluó el riesgo de enfermedad de Alzheimer entre usuarios crónicos de BZD, encontrando un riesgo incrementado significativo entre los consumidores de BZD. De todos modos varias limitaciones metodológicas se le adjudican que dificultan la generalización de los resultados obtenidos.

Finalmente un estudio poblacional prospectivo norteamericano²³ que incluyó más de 3000 pacientes no logró evidenciar un aumento en la incidencia de deterioro cognitivo o demencia entre usuarios de BZD.

Es cierto que la evidencia no es contundente y que existen dudas especialmente de tipo metodológicas, en cuanto a establecer una relación causal entre demencia y uso prolongado de

BZD²⁴. También es cierto que se hace difícil llevar adelante este tipo de estudios por múltiples razones, tanto de índole ética, cultural, dificultad para su financiación (no solo por sus costos directos), conflicto de intereses, más allá de lo científico técnico. Sin embargo se hace necesario revisar nuestra prescripción, ya que se trata de un riesgo mayor que preocupa a la sociedad en su conjunto, por lo que no es despreciable su consideración y hasta tanto la evidencia no sea contundente, habrá que aprender a “navegar en la incertidumbre”.

d) ¿Puedo prescribir las Benzodiacepinas en forma crónica? ¿Cómo puedo retirarlas?

Una enorme problemática sanitaria es el consumo crónico de BZD. En el Reino Unido, el Comité de Seguridad de los Medicamentos recomienda utilizar las BZD solamente para el alivio sintomático y a corto plazo (2-4 semanas) de la ansiedad o del insomnio²⁵. En Francia, donde el consumo de BDZ es uno de los más altos de Europa, la Alta Autoridad de Salud lanzó una campaña institucional con el objetivo de reducir el consumo crónico entre los pacientes mayores de 65 años y ofreció formación a los profesionales sobre cómo actuar para retirarla.

Clásicamente el consumo crónico de BZD es el consumo ininterrumpido por más de 3 meses. En nuestro medio se estima que la mitad de los consumidores de BZD lo hacen en forma crónica, lo cual justifica la magnitud de este problema y los riesgos asociados. Ante el consumo crónico de BZD aparece el fenómeno de dependencia²⁶.

La dependencia a BZD se debe a la adaptación fisiológica del organismo que aparece tras su uso prolongado de forma que, al interrumpir su administración, puede producir un malestar significativo que induce al individuo a mantener el consumo. Esta adaptación es la base biológica para que se produzca tolerancia y de que aparezcan síntomas de abstinencia ó de retirada al cesar su consumo.

El riesgo de dependencia aumenta cuanto mayor ha sido la duración del tratamiento (>3 meses), si las dosis consumidas han sido elevadas ó si se han utilizado BZD de vida media corta y elevada potencia ansiolítica, sin embargo, con frecuencia la dependencia aparece tras un consumo prolongado aunque las dosis no hayan sido elevadas²⁷.

En este punto se analizarán los síndromes derivados del consumo crónico y se mencionarán estrategias para su deshabitación.

Cuando se interrumpe el consumo crónico de BZD se pueden desencadenar tres situaciones clínicamente distintas²⁸:

- **Síndrome de abstinencia:** Conjunto de síntomas que son la imagen en espejo de los efectos terapéuticos de las BZD (insomnio, palpitaciones, ansiedad, pérdida de apetito, temblores, sudoración, etc.), que el paciente no tiene por qué haber presentado con anterioridad.
- **Síndrome de retirada o rebote:** Consiste en la reaparición de los síntomas por los que se inició el tratamiento, con una mayor intensidad y, generalmente, de carácter transitorio.
- **Recurrencia o recaída:** Es la reaparición de forma persistente de la sintomatología inicial por la que se prescribió la BZD.

Varias publicaciones hacen referencia a intervenciones o estrategias para reducir el consumo crónico de BZD, algunas de ellas han sido evaluadas en ensayos clínicos y un meta-análisis las ha comparado entre sí²⁹. Experiencias con solo una intervención “mínima” que consiste en enviar una carta a los consumidores crónicos de BZD con información escrita sobre los efectos desfavorables a largo plazo y de cómo hacer para reducir el consumo con una pauta de descenso gradual de dosis³⁰, consiguen una tasa de retirada que oscila entre el 18 y el 22%. Una intervención algo más estructurada basada en una entrevista con un contenido estandarizado, realizada por el propio médico del paciente en la que se abordan diferentes aspectos del consumo crónico de BZD, y que se acompaña de una pauta de descenso gradual de dosis y de visitas de seguimiento, alcanza una tasa de abandono de la medicación que varía según los diferentes estudios entre el 24 y el 62%³¹. También se ha evaluado si el añadir otras técnicas de apoyo basadas en fármacos ó en técnicas psicoterapéuticas cognitivo-conductuales mejora la tasa de respuesta³².

Son las intervenciones “aumentadas” ó “ampliadas”, que consisten en añadir a la intervención anterior, un apoyo que puede ser basado en técnicas psicoterapéuticas o bien un tratamiento farmacológico cuyo fin es minimizar los síntomas de abstinencia/retirada. Entre los diferentes

abordajes con fármacos³³, se han utilizado propanolol, buspirona, carbamazepina, trazodona e imipramina, también recientemente se ha realizado un ensayo clínico con paroxetina. La comparabilidad de dichos estudios es escasa y su heterogeneidad limita los resultados, siendo la imipramina³⁴ la que consigue añadir un beneficio de forma estadísticamente significativo a la tasa de deshabituación y, la paroxetina³⁵, en un único ensayo clínico con escaso número de pacientes parece ofrecer resultados favorables. Se puede afirmar que el beneficio que aporta añadir otros fármacos a la intervención estructurada es limitado. Por lo tanto, para minimizar el riesgo de dependencia-tolerancia y la aparición de los síndromes de interrupción del tratamiento siguen siendo la entrevista médica y la relación médico paciente las claves para una buena prescripción y en la enorme mayoría de los casos la mejor estrategia en términos de costo-efectividad³⁶.

En función de la evidencia disponible en la tabla 4 se enuncian algunas claves que son útiles en nuestra práctica diaria y que mejorarán nuestra prescripción.

1- De tener el paciente indicación de BZD escoja aquella que por su perfil farmacocinético sea adecuada a la situación clínica. Contemple: comorbilidades, interacciones farmacológicas potenciales, edad avanzada.
2- Explicar en qué consisten y para qué sirven las BZD insistiendo en que su efecto beneficioso a corto plazo.
3- Explicar al paciente problemas derivados del uso prolongado: insistir en la disminución de reflejos, el aumento de caídas, las fracturas de cadera y las alteraciones de la memoria.
4- Informar de la importancia de que la retirada sea gradual para "ir adaptando de nuevo nuestro organismo" y no presentar síntomas desagradables secundarios a la interrupción del tratamiento. Consense con el paciente una pauta de retiro individualizada.
5- Garantizar el apoyo y la resolución de problemas que puedan surgir durante todo el proceso.

Tabla 4: Contenidos básicos de una entrevista estandarizada para una mejor prescripción de BZD.

La mejor medida preventiva es prescribir la medicación durante un período limitado, informando al paciente desde el inicio de la duración del tratamiento, así como de los efectos adversos de su utilización a largo plazo³⁷.

Es necesario identificar y abordar los casos que son susceptibles de ser deshabituados, pacientes que consumen una benzodiazepina desde hace meses o años y que el motivo por el que se le prescribió dista mucho del motivo actual por el que se mantiene el tratamiento³⁸.

En muchas ocasiones el único motivo por el que persiste el consumo es evitar el efecto desagradable de los síntomas de abstinencia. Hay que incrementar la motivación del paciente y que acepte el reto propuesto. Generalmente, esto se puede conseguir con la información que se le administra en la visita programada con este fin; se hablará del concepto de dependencia, de los síndromes de abstinencia y retirada, se informará que a largo plazo pueden tener efectos desfavorables y se incidirá en el riesgo de caídas, fractura de cadera y alteraciones de la memoria. Asimismo, es importante descartar la existencia de psicopatología, en cuyo caso será necesario abordarla de forma individualizada.

Una vez conseguido el acuerdo del paciente, se valorará el nivel de dependencia que pueda tener, en función del tiempo de consumo, la vida media, la potencia y la dosis de la BZD.

Esto nos ayudará a determinar la rapidez con la que realizar la escalada de dosis. Se informará de forma detallada al paciente de la pauta de descenso de la dosis que, por lo general, consiste en descensos entre un 10% y un máximo del 25% de la dosis total diaria, en intervalos de aproximadamente 2 semanas³⁹. Si es posible, se otorgará por escrito. Siempre es preferible retirar más lentamente que demasiado rápido. La retirada demasiado abrupta es traumática para el paciente y rápidamente refuerza el sentimiento de no poder prescindir del fármaco incrementando la dependencia. Es el caso del paciente que una noche se olvida la medicación y el insomnio de rebote no le permite dormir en toda la noche. Al día siguiente su consumo se ve reforzado por la idea de que nunca va a poder interrumpir la medicación. Dado que las benzodiazepinas de vida media corta están más relacionadas con la aparición de dependencia y síntomas de retirada que las de vida media larga, numerosos autores proponen, en el caso de las de vida media corta, hacer un cambio por una de vida media larga, como el diazepam, para disminuir los efectos desagradables de la retirada. Las dosis de diazepam deben ser equipotentes con las que estaba consumiendo el paciente (tabla 5), y una vez estabilizado el cambio, se va descendiendo la dosis, que gracias a su larga vida media y a la presencia de metabolitos intermedios, va a ir desapareciendo muy lentamente del organismo sin provocar las interrupciones bruscas que favorecen la aparición de síntomas de abstinencia.

Principio activo	Dosis equivalentes de Diazepam (mg)
Lorazepam 1 mg	10 mg
Clonazepam 2 mg	20 mg
Alprazolam 1 mg	10 mg
Bromazepam 6 mg	10 mg
Midazolam 5 mg	5 mg

Tabla 5: Esquema de equivalencia de BZD más utilizadas a dosis equivalentes de Diazepam.

Es aconsejable realizar visitas de seguimiento cada 2-4 semanas mientras dure el proceso de deshabituación, en las que se abordarán los posibles síntomas que vayan surgiendo, se reforzarán los logros obtenidos y se proporcionará apoyo, haciendo que el paciente se sienta escuchado, valorado y acompañado durante todo el proceso. Si se presentan síntomas de abstinencia/retirada valorables, es preferible mantener la dosis durante 2 semanas más antes que continuar el descenso.

A pesar de todo, existe un número de pacientes cuyos síntomas de abstinencia/retirada persisten en el tiempo o que tienen niveles de dependencia muy elevada, sobre los que resulta muy difícil intervenir. La ansiedad, cuando persiste de forma crónica puede provocar gran malestar y sufrimiento psicológico y el tratamiento con dosis bajas de BZD proporciona un alivio tanto de los síntomas como de la capacidad funcional. En estos casos, el beneficio del tratamiento, supera los posibles efectos negativos derivados de su utilización y puede estar indicado mantener la medicación a largo plazo.

Bibliografía

- 1- Charney D, Mihic S, Harris R. Hipnóticos y sedantes. En: Goodman Gilman A, Goodman, L. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 11a. Ed. Colombia. McGraw-Hill Interamericana, 2007: 823-44.
- 2- Jufe G. Ansiolíticos e hipnóticos. En: Psicofarmacología práctica. 1ª Ed. Buenos Aires: Polemos S.A 2001 119-69.
- 3- Mateo R, Rupérez O, Hernando MA, Delgado MA, Sánchez R. The consumption of psychoactive drugs in primary care. *Aten Primaria* 1997; 19(1): 47-50.
- 4- Uruguay. Presidencia de la República. Junta Nacional de Drogas. VI Encuesta Nacional sobre Consumo de Drogas en Estudiantes de Enseñanza Media - Año 2014 [en línea]. Montevideo: JND; 2014 [consultado: julio 2016]. Disponible en: http://www.sutabacologia.org.uy/secretaria/biblioteca/epidemiologia/6aencuesta_drogasensmedia_jnd_2014.pdf
- 5- Uruguay. Presidencia de la Republica. Junta Nacional de Drogas. Sexta Encuesta Nacional de Hogares sobre consumo de drogas. El consumo de marihuana [en línea]. Montevideo: JND; 2015 [consultado: julio 2016] Disponible en: https://medios.presidencia.gub.uy/tav_portal/2015/noticias/NO_Q202/encuesta.pdf
- 6- Speranza N, Domínguez V, Pagano E, Artagaveytia P, Olmos I, Toledo M, et al. Consumo de benzodiazepinas en la población uruguaya: un posible problema de salud pública. *Rev Méd Urug* 2015; 31(2):112-119.
- 7- Furtado C. Psicofármacos: evolução do consumo em Portugal Continental (2000 – 2012) [en línea]. Lisboa: Infarmed, Autoridade Nacional do medicamento e productos de saúde; 2012 [consultado: julio 2016]. Disponible en: <http://www.infarmed.pt/>.
- 8- García Del Pozo J, De Abajo Iglesias F, García-Pando F, Montero D, Madurga M, García del Pozo V. Utilización de ansiolíticos e hipnóticos en España (1995-2002). *Rev Esp Salud Pública* 2004; 78: 379-387.
- 9- Domínguez Trobo V, Tortorella MN, Speranza N, Amigo C, Laborde A, Goyret A. Perfil epidemiológico de las intoxicaciones por benzodiazepinas recibidas en el Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico uruguayo en el período 2010-2011. *Rev Méd Urug* 2015; 31(1):32-38.
- 10- Danza A, Rodríguez Branco M, López Pampín M, Agorio D, Caleri A, Patiño I, et al. Benzodiazepinas y fractura de cadera: estudio de casos y controles *Rev Méd Urug* 2015; 31(2):119-126
- 11- Mato M, Toledo M, Olmos I, Frontini M, Nan M, Parpal F, et al. Estudio de consumo de benzodiazepinas en la Policlínica Psiquiátrica del Hospital Vilardebó. *Rev Psiquiatr Urug* 2012; 76(1):25-34.
- 12- Charney D, Mihic S, Harris R. Hipnóticos y sedantes. En: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, eds. Goodman & Gilman: las bases farmacológicas de la terapéutica. 11 ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 2007: 401-28

- 13- Qaseem A, Kansagara D, Forcica MA, Cooke M, Denberg TD, for the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Management of Chronic Insomnia Disorder in Adults: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2016;165:125-133.
- 14- Holbrook AM, Crowther R, Lotter A, Cheng C, King D. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. *CMAJ.* 2000;162(2):225-33.
- 15- Pollack MH. Refractory generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2009; 70 Suppl 2:32.
- 16- Offidani E, Guidi J, Tomba E, Fava GA. Efficacy and tolerability of benzodiazepines versus antidepressants in anxiety disorders: a systematic review and meta-analysis. *Psychother Psychosom* 2013; 82:355
- 17- Losada Cucco L. ¿Hacemos un uso adecuado de las benzodiazepinas? Conocimientos prácticos para atención primaria. *Rev Med Gral* 2008; 112: 780-7.
- 18- Woolcott JC, Richardson KJ, Wiens MO, Patel B, Marin J, Khan KM et al. Metaanalysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. *Arch Intern Med* 2009;169(21):1952-60
- 19- Khong TP, de Vries F, Goldenberg JSB, Klungel OH, Robinson NJ, Ibáñez L, et al. Potencial impact of benzodiazepine use on the rate of hip fractures in five large european countries and the United States. *Calcif Tissue Int* 2012; 91:24-31
- 20- de Vries OJ, Peeters G, Elders P, Sonnenberg C, Muller M, Deeg DJH, et al. The elimination half-life of benzodiazepines and fall risk: two prospective observational studies. *Age and Ageing* 2013;42:764-70
- 21- Billioti de Gage S, Begaud B, Bazin F, Verdoux H, Dartigues JF, Peres K, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ (Clinical research ed).* 2012; 345: e6231
- 22- Gallacher J, Elwood P, Pickering J, Bayer A, Fish M, Ben-Shlomo Y. Benzodiazepine use and risk of dementia: evidence from the Caerphilly Prospective Study (CaPS). *J Epidemiol Community Health.* 2012;66(10):869-73.
- 23- Gray SL, Dublin S, Yu O, Walker R, Anderson M, Hubbard RA, et al. Benzodiazepine use and risk of incident dementia or cognitive decline: prospective population based study. *BMJ* 2016;352:i90
- 24- Defrancesco M, Marksteiner J, Fleischhacker WW, Blasko I. Use of Benzodiazepines in Alzheimer's Disease: A Systematic Review of Literature. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2015 May 19;18(10):pyv055. doi: 10.1093/ijnp/pyv055.
- 25- MHRA. Benzodiazepines learning module. Prescribing points [on line]. London: MHRA; 17 February 2015 [consulted: july 2016] <http://www.mhra.gov.uk/ConferencesLearningCentre/LearningCentre/Medicineslearningmodules/Reducingmedicinerisk/Benzodiazepineslearningodule/CON234573>.
- 26- Busto U, Sellers EM, Naranjo CA, Cappell HP, Sanchez CM, Sykora K. Withdrawal reaction after long-term therapeutic use of benzodiazepines. *N Engl J Med.* 1986; 315:654-659.
- 27- Nutt DJ. Benzodiazepine dependence: new insights from basic research. In: Hindmarch I, Beaumont G, Brandon S, Leonard BE, eds. *Benzodiazepines: Current Concepts.* New York: John Wiley & Sons; 1990:19-41.
- 28- O'Brien CP. Benzodiazepine use, abuse and dependence. *J Clin Psychiatry* 2005; 66 (suppl 2): 28-33.
- 29- Smith AJ, Tett SE. Improving the use of benzodiazepines Is it possible? A non-systematic review of interventions tried in the last 20 years. *BMC Health Serv Res.* 2010 Nov 30;10:321.
- 30- Gorgels WJ, Oude Voshaar RC, Mol AJ, van de Lisdonk EH, van Balkom AJ, van den Hoogen HJ, et al. Discontinuation of long-term benzodiazepine use by sending a letter to users in family practise: a prospective controlled intervention study. *Drug Alcohol Depend.* 2005 Apr 4;78(1):49-56.
- 31- Vicens C, Fiol F. Abordaje de la deshabitación de benzodiazepinas en atención primaria. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2008; 32: 52-57.
- 32- Morin CM, Bastien C, Guay B, Radouco-Thomas M, Leblanc J, Vallières A. Randomized clinical trial of supervised tapering and cognitive behavior therapy to facilitate benzodiazepine discontinuation in older adults with chronic insomnia. *Am J Psychiatry.* 2004 Feb;161(2):332-42.
- 33- Oude Voshaar RC, Couvée JE, Van Balkom AJLM, Mulder PGH, Zitman FG. Strategies for discontinuing long-term benzodiazepine use: Meta-analysis. *BJP* 2006;189:213-20.
- 34- Rickels K, DeMartini N, García-España F, Greenblatt DJ, Mandos LA, Rynn M. Imipramine and buspirone in treatment of patients with generalized anxiety disorder who are discontinuing long-term benzodiazepine therapy. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1973-1979.

- 35- Mitsuhiro N, Takeaki T, Kyoko N, Tamio T, Eiji Y. Clinical application of paroxetine for tapering benzodiazepine use in non-major-depressive outpatients visiting an internal medicine clinic. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2006;60(5):605-10.
- 36- Gould RL1, Coulson MC, Patel N, Highton-Williamson E, Howard RJ. Interventions for reducing benzodiazepine use in older people: meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry.* 2014;204:98-107. doi: 10.1192/bjp.bp.113.126003.
- 37- Vicens C, Fiol F, Socias I. Utilización y deshabitación a benzodiazepinas. *FMC* 2003; 10 (suppl 4): 39-45.
- 38- Oude Vosahar RC, Gorgels WJ, Mol AJ, Van Balkom A, Mulder J, Van de Lisdonk EH et al. Predictors of long term benzodiazepine abstinence in participants of a randomised controlled benzodiazepine withdrawal program. *Can J Psychiatry* 2006; 51: 445-452.
- 39- Rickels K, Schweizer E, Case WG, Greenblatt DJ. Long-term therapeutic use of benzodiazepines. I. Effects of abrupt discontinuation. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:899-907.

Revisión

Perfil de riesgo de los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)

Risk profile of antidepressants selective reuptake inhibitors (SSRIs)

Dra. Verónica PérezProf. Adjunta Clínica Médica A.
Hospital de Clínicas**Dra. Noelia Speranza**Prof. Agregada Departamento de
Farmacología y Terapéutica**Dr. Gustavo Tamosiunas**Profesor Departamento de
Farmacología y Terapéutica**Dra. Gabriela Ormaechea**Profesora Clínica Médica A. Hospital
de Clínicas**RESUMEN**

Los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina son ampliamente utilizados en la práctica clínica y han desplazado a otros grupos de antidepresivos en las últimas décadas.

Esto parece estar vinculado al concepto de su mayor perfil de seguridad y a la minimización de los potenciales efectos adversos que su uso podría generar. Sin embargo el número de efectos adversos tanto leves como graves reportados no son despreciables y es importante su conocimiento con el fin de evitar o diagnosticar en forma precoz y actuar en consecuencia.

Palabras claves: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, efectos adversos, perfil de riesgo, uso racional de medicamentos

ABSTRACT

Selective serotonin receptor inhibitor are widely used in clinical practice and have moved to other antidepressive drugs in recent decades.

This seems to be linked to the concept of their greater safety profile and to minimize potential adverse effects that their use could generate. However, the number of both minor and serious reported adverse effects are not negligible and knowledge is important in order to prevent or diagnose early and act accordingly.

Key words: selective inhibitors of serotonin reuptake, adverse effects, risk profile, rational use of medicines

Recibido: 10/8/16 – **Aceptado:** 18/11/16

Departamento e Institución responsables: Clínica Médica A. Departamento de Farmacología y Terapéutica. Hospital de Clínicas - Dr. Manuel Quintela. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Montevideo. Uruguay.

Correspondencia: Dra. Verónica Pérez. Clínica Médica A. Hospital de Clínicas. Av Italia s/n- Piso 11. Montevideo, Uruguay.

Introducción

Los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) es un grupo farmacológico que ha desplazado a los antidepresivos tricíclicos (ADT) como tratamiento del trastorno depresivo mayor y el trastorno de angustia ⁽¹⁾, con un consumo elevado que se ha magnificado en las últimas décadas a nivel internacional. ⁽²⁻⁵⁾

Los ISRS no están recomendados para el tratamiento de rutina de la depresión menor persistente (menos de dos años de duración) o depresión mayor leve, porque la relación riesgo - beneficio es pobre, considerándose que su efecto en la depresión menor es similar al placebo según diferentes guías de consenso. ⁽⁶⁾

Su mecanismo principal de acción es la inhibición de la recaptación de serotonina a nivel pre-sináptico lo que determina una neurotransmisión serotoninérgica aumentada y prolongada.

Esta mayor disponibilidad del neurotransmisor estimula a muchos subtipos de receptores serotoninérgicos (post-sinápticos, pre-sinápticos y somato-dendríticos) que regulan la modulación de serotonina y otros neurotransmisores en el sistema nervioso central, así como otros mediadores y aún la propia expresión del transportador de serotonina. El efecto antidepresivo de los ISRS comienza en forma tardía, probablemente vinculado a modulaciones más allá de su mecanismo receptorial de acción, por efectos adaptativos a nivel del sistema nervioso central y modificaciones a nivel genómico. El efecto ansiolítico también es tardío y puede ser considerado terapéutico o adverso, según el caso. ^(7,8)

A pesar de que la eficacia antidepresiva y la latencia en el inicio de acción de los “nuevos” (llamados de “segunda generación”) ISRS no difiere del resto de los fármacos antidepresivos, se consideran fármacos con características tanto farmacocinéticas como farmacodinámicas diferentes, que le otorgan un mejor perfil de seguridad para los pacientes y una monitorización más sencilla que los antidepresivos clásicos. Entre sus principales atributos se destacan mayor selectividad receptorial y por tanto menor modulación de otros sistemas de neurotransmisión como los sistemas colinérgicos, histaminérgicos o noradrenérgicos, menor cardiotoxicidad, menor alteración del umbral convulsivo, mayor rango terapéutico y menor riesgo de interacciones graves. ⁽⁸⁾

Si bien es indiscutible que desde el punto de vista del riesgo de intoxicación, en caso de sobredosis, es menor que con el uso de ADT o de los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), tras la siguiente revisión, sería más conveniente hablar de “perfil de seguridad diferente” al de sus antecesores, en vez de hablar de un “mejor perfil de seguridad”. ⁽⁹⁾

En un meta-análisis publicado en 1998 que incluye exclusivamente ensayos clínicos controlados, y que compara frecuencias de efectos adversos de ISRS y ADT, se destaca que hubo 7 efectos adversos que ocurrieron estadísticamente más significativamente con ISRS que con ADT (náuseas, anorexia, diarrea, insomnio, nerviosismo, agitación y ansiedad) y 5 más frecuentemente con ADT (boca seca, constipación, mareos, sudoración y visión borrosa). ⁽¹⁰⁾

Seguramente su uso expandido y el alto consumo en la comunidad desde su introducción en el mercado (fluoxetina fue el primer ISRS en registrarse en la Food and Drug Administration -FDA- de los Estados Unidos en el año 1987), tanto para sus indicaciones aprobadas como para sus usos fuera de prospecto, ha contribuido al aumento del número de efectos adversos. ⁽⁹⁾ Es decir, aún efectos adversos poco frecuentes cobran importancia dado su mayor uso. Es necesario considerar esta apreciación, para evitar la generación de una falsa confianza en el prescriptor, que ante la idea de un grupo terapéutico “más seguro”, desconozca que en números absolutos, con la masificación del uso (y por tanto en poblaciones más heterogéneas, comórbidas o en tratamientos farmacológicos múltiples) se evidencien mayor número de reacciones adversas a corto y largo plazo, leves y graves.

El porcentaje de reacciones adversas atribuidas a los ISRS varía entre los diferentes autores con cifras de hasta 80%, y tasas de abandono por esta causa entre 22 y 38%. ⁽⁹⁻¹¹⁾

Según Soler ⁽⁹⁾, aún reacciones adversas sin gravedad, sin mayor trascendencia para la salud en general, pueden influir en el abandono del tratamiento: los de índole sexual, trastornos de termoregulación, bostezos, modificación del apetito, alteraciones digestivas, prurito, alteraciones del sueño, entre otros.

A esto se suma la cada vez más frecuente aparición de efectos adversos graves, como hiponatremia, sangrados, aumento del riesgo de ideación suicida, riesgo cardiovascular de algunos ISRS, entre otros.

Esta realidad hace necesario que el médico, independientemente de su especialidad y de haber indicado o no el tratamiento con ISRS, se encuentre familiarizado con el perfil de riesgo de este grupo terapéutico, sus formas de prevención y monitorización.

Su prevención o diagnóstico precoz podrá contribuir a disminuir el riesgo y las tasas de abandono por esta causa.

El objetivo de la siguiente revisión es describir el perfil de efectos adversos, sin ánimo de ser exhaustivos en ello, haciendo referencia especialmente a algunos de éstos, que por su frecuencia, intolerabilidad o severidad, los autores consideran merecen especial atención en la práctica clínica diaria.

Perfil de efectos adversos frecuentes

La mayoría de los efectos adversos son compartidos entre los diferentes ISRS y se vinculan, con diferentes frecuencias a varios órganos y sistemas (Tabla 1) ^(7, 8, 12-14):

Órgano o sistema afectado	Efecto adverso
Gastrointestinal	diarrea, náuseas, vómitos, dispepsia, disfagia, alteración del sentido del gusto, sequedad de boca, úlceras gastrointestinales, disminución y aumento de peso, alteraciones hepáticas
Neuro-psiquiátrica	cefalea, alteraciones en el sueño (sueños anormales, insomnio), mareos, anorexia, fatiga (somnolencia, sopor), euforia, movimientos anormales transitorios (espasmos musculares, ataxia, temblor, mioclonia), convulsiones e inquietud psicomotora/acatisia, alucinaciones, reacciones maniacas, confusión, agitación, ansiedad y síntomas asociados (nerviosismo), alteración de la memoria, dificultad para la concentración y el proceso del pensamiento (despersonalización), ataques de pánico, síndrome serotoninérgico, comportamiento y pensamientos suicidas
Urológico	retención urinaria, polaquiuria
Genital	disfunción sexual (retraso o ausencia de la eyaculación, anorgasmia), priapismo, galactorrea
Musculoesquelético	artralgia, mialgia, fracturas óseas
Hematológica	hemorragias ginecológicas, hemorragias gastrointestinales y otras, equimosis, agranulocitosis
Hidroelectrolítico	hiponatremia
Ocular	visión anormal (vista borrosa, midriasis), glaucoma ángulo estrecho
Cardiovascular	palpitaciones (bradicardia, taquicardia), vasodilatación, hipotensión postural, hipertensión, prolongación del intervalo Q-T, vasoconstricción coronaria
Respiratorio	faringitis, disnea, alteraciones pulmonares (incluyendo procesos inflamatorios y/o fibrosis)
Reacciones de hipersensibilidad	prurito, erupción cutánea, urticaria, reacción anafilactoide, vasculitis, reacción del tipo enfermedad del suero, angioedema, escalofríos, síndrome serotoninérgico, fotosensibilidad, necrólisis epidérmica tóxica
Síntomas de retirada	mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia), trastornos del sueño (incluyendo insomnio y sueños intensos), astenia, agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblores y dolor de cabeza.
Otros	alopecia, bostezo, bruxismo, sudores, hiperprolactinemia, hipoglicemia

Tabla 1: Perfil global de efectos adversos de los ISRS

Los más frecuentes y presentes desde el inicio del tratamiento están vinculados a la esfera digestiva (sequedad de boca, anorexia, dispepsia, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal), al sistema nervioso central (insomnio, aumento de los sueños, pesadillas, mioclonias nocturnas, mareos, cefalea, nerviosismo, ansiedad o sedación, manía- hipomanía, temblor de miembros) y sexual, así como aumento de sudoración e hiperprolactinemia. Al inicio se puede evidenciar disminución de peso, pero a largo plazo la tendencia es al aumento, que se evidencia hasta en 33% de los pacientes, sobre todo con citalopram. Otros menos frecuentes pero que también aparecen al inicio del tratamiento son: disfagia, bruxismo nocturno, bostezos, prurito y parestesias. Una forma de minimizar los primeros es la administración de los ISRS con las comidas. Cuando se utilizan aquellos ISRS con mayor perfil sedante, como paroxetina y

fluvoxamina, la administración nocturna puede contribuir a disminuir su impacto. ⁽⁸⁾ Para los efectos gastrointestinales y los mareos se desarrolla tolerancia.

Es importante comunicar sobre la posible aparición de estos efectos a los pacientes, explicarles sobre lo benigno de estos cuadros y que la mayoría podrán desaparecer en el corto plazo o mejorar con ayuda médica.

Disfunción sexual por ISRS.

Las disfunción sexual es frecuente (30-83%) y puede (o no) aparecer desde el inicio del tratamiento por lo que se debe realizar una evaluación inicial integral, incluyendo la sexual desde la primer consulta, ya que es bien conocido que los trastornos psiquiátricos frecuentemente ocasionan disfunción sexual en los pacientes (el doble que en la población general) coincidiendo con su manifestación, o secundaria a otras enfermedades médicas como la diabetes, hipertensión, entre otras.

Es fundamental continuar monitorizando su aparición a lo largo del tratamiento ^(8,9,15,16), con un interrogatorio pormenorizado de esta esfera biológica. Es posible que aparezca tolerancia a este efecto en las primeras 2 semanas de tratamiento. ⁽¹⁷⁾

Se ha descrito que la tasa de abandono por esta causa es de 42% en hombres y 15% en mujeres. ⁽¹⁸⁾

Los ISRS pueden influir a nivel de cualquiera de las fases de la respuesta sexual: disminuir el deseo, interferir en la excitación, impedir o retrasar el orgasmo, tanto en hombres como en mujeres. ^(1,15)

Los ISRS que generan mayor grado de afectación de la función sexual son sertralina, citalopram, paroxetina, fluvoxamina y fluoxetina. ^(19, 20)

Si esta disfunción interfiere en la calidad de vida del sujeto se deben realizar ajustes en el tratamiento con el fin de disminuir el problema. Existen diferentes recomendaciones para su manejo, e incluyen técnicas no farmacológicas, disminución de la dosis del ISRS (se plantea un mecanismo dosis dependiente), cambio a un ISRS con menor riesgo de disfunción o a otros antidepressivos (bupropion, mirtazapina, reboxetina, trazodona, moclobemida, milnacipran), interrupción periódica del tratamiento (por ejemplo los fines de semana), sugerir que la actividad sexual se lleve a cabo antes de la toma del antidepressivo, o asociar fármacos para su tratamiento (como sildenafil para la disfunción eréctil). ^(15,16) Ningún abordaje ha demostrado ser completamente eficaz. ⁽⁸⁾

Efectos adversos graves

Dentro de los efectos adversos potencialmente graves, se hará referencia a algunos que quizá no correspondan con los clásicamente sospechados por el perfil farmacológico de los ISRS (como el síndrome serotoninérgico y extrapiramidal asociado sobre todo por interacciones farmacológicas, el síndrome por discontinuación) ni que se hayan descrito previo a su comercialización (hiponatremia, riesgo cardiovascular de citalopram y escitalopram, el controvertido aumento del riesgo de suicidio) o con la frecuencia que se describen actualmente (sangrados) y porque tienen, en la práctica clínica diaria, una frecuencia per se importante, y muchas otras causas alternativas o coadyudantes que los explican más allá del uso de ISRS. ^(17, 21)

1. Hiponatremia por ISRS

Se define como una concentración de sodio plasmática inferior a 136 mEq/l. Los síntomas suelen aparecer con cifras inferiores a 130 mEq/l, siendo cifras de gravedad las menores a 125mEq/l. En el rango entre 125 y 130 mEq/l predominan los síntomas gastrointestinales y con cifras menores, los síntomas neuropsiquiátricos.

Para establecer su diagnóstico deben considerarse la presencia concomitante de una osmolaridad plasmática mayor a 100 mOsm/kg, urinaria por debajo de 280 mOsm/kg y el nivel de sodio plasmático menor a 135 mEq/l, en ausencia de hipovolemia, hipotensión, insuficiencia cardíaca, nefropatía, hepatopatía y enfermedad adrenal o tiroidea. ^(1, 22)

Normalmente la hiponatremia aparece dentro de las primeras semanas de inicio del tratamiento, no es dosis dependiente y los niveles de sodio se normalizan en las primeras 2

semanas de la suspensión del fármaco. ⁽²¹⁾ Todos los ISRS pueden potencialmente generar este efecto adverso. ⁽²¹⁾

Existen varios factores postulados como de riesgo para su aparición dentro de los que se plantean: edad mayor a 65 años, sexo femenino, uso concomitante de diuréticos, bajo peso corporal, niveles plasmáticos de sodio previo al inicio del tratamiento con ISRS en el límite inferior de la normalidad. ^(21, 23)

La frecuencia estimada de este efecto adverso varía entre 0.5 y 32%. ⁽²¹⁾

El mecanismo fisiopatológico no se ha establecido claramente, postulándose como posible un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH).

Existen otros fármacos que se vinculan al SIADH, como: desmopresina, oxitocina, haloperidol, carbamazepina, lamotrigina, ácido valproico, oxcarbamazepina, Inhibidores de la Enzima Convertora de Angiotensina (IECA), Antagonistas del Receptor de Angiotensina (ARA), antibióticos como ciprofloxacina, TMP-SMX, ADT, amlodipina, amiodarona, y como se mencionó recientemente, todos los diuréticos. ⁽²²⁾

La recomendación para evitar la hiponatremia vinculada a este grupo farmacológico consiste en un control al inicio y luego en forma periódica del sodio plasmático durante las primeras 3-4 semanas de tratamiento y más espaciados en el tiempo en la evolución, sobre todo en pacientes que presentan factores de riesgo. ^(17, 22)

Como tratamiento se deberá suspender el fármaco y realizar tratamiento dirigido a reponer el sodio y de sostén en función de los síntomas y signos clínicos. ^(17, 21, 23)

2. Sangrados digestivos por ISRS

Los ISRS producen disminución de los niveles de serotonina en las plaquetas dado que también inhiben la recaptación de serotonina a nivel del transportador localizado en la membrana celular. Las plaquetas no son capaces de sintetizar serotonina y se altera la agregación plaquetaria. Es un efecto dosis dependiente y de grupo. ^(7, 17)

El riesgo de sangrado puede ser a cualquier nivel. Si bien los más estudiados son los vinculados a la esfera digestiva, también se han reportado a nivel cutáneo y encefálico. ⁽¹⁷⁾

Con el uso de estos fármacos el riesgo de sangrado digestivo se incrementa entre 1,6 y 3 veces según los distintos estudios; similar al descrito para algunos Anti Inflamatorios No Esteroides (AINE), y aumenta a más de 7 veces si está asociada a Ácido Acetil Salicílico (AAS) a dosis bajas y entre 3 y 16 veces si se asocia con otros AINE, es decir un riesgo potencialmente mayor que la suma de los riesgos ambos grupos terapéuticos por separados. ⁽²⁴⁻²⁸⁾

La tasa de mortalidad hospitalaria de hemorragia digestiva por ISRS se plantea entre 2 y 10%. ⁽²⁶⁾

Dentro de los factores de riesgo planteados figuran la edad, los antecedentes de sangrado previo o de úlcera, comorbilidades como cáncer, alcoholismo, diátesis hemorrágica o que reciben AINE, AAS, corticoides, anticoagulantes o antipsicóticos. ^(25, 26)

Como recomendación para minimizar su aparición es necesario evitar el uso de otros medicamentos que puedan contribuir a su aparición, sobre todo los analgésicos que pueden usarse sin supervisión médica o con inadecuada monitorización. En caso de uso que sea a las mínimas dosis posibles y recomendar, según el caso, la indicación de gastroprotección farmacológica. ^(17, 21)

3. Síndrome serotoninérgico

El síndrome serotoninérgico (SS) es una reacción potencialmente mortal asociada al uso concomitante de distintos medicamentos que aumentan la disponibilidad de serotonina, entre ellos los ISRS.

El síndrome serotoninérgico no se debe a la activación de solo uno de los receptores de serotonina (5-HT₁₋₇), sino que se debe a la combinación de la activación de múltiples receptores.

Este síndrome normalmente se relaciona al uso simultáneo de dos agentes serotoninérgicos, normalmente como resultado de la interacción farmacocinética y farmacodinámica de dos o más de ellos.

Las causas del mismo se deben: ⁽²⁹⁾

- a) inicio del uso terapéutico de un agonista serotoninérgico (74% casos)
- b) su sobredosificación (15%)
- c) interacción de varias drogas (85%)

El uso de los ISRS en combinación con los IMAO se cita en la literatura como la causa más frecuente del síndrome serotoninérgico. Sin embargo existen múltiples fármacos que pueden desencadenar el síndrome debido a diferentes mecanismos dentro de los que se destacan ⁽¹⁾:

- a) Aumento en la producción de serotonina: por mayor disponibilidad del precursor L-triptofano.
- b) Reducción en el catabolismo de la serotonina: Antidepresivos inhibidores de la monoamino-oxidasa (IMAOs) reversibles y selectivos como la moclobemida y la selegilina y los IMAOs no selectivos como la fenelzina, tranilcipromina e isocarboxazida.
- c) Aumento en la liberación de serotonina: 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA), éxtasis, anfetaminas, cocaína, ácido lisérgico (LSD), meperidina, mirtazapina, reserpina y cuando hubo fenfluramina disponible.
- d) Bloqueo de la recaptura de serotonina: MDMA, los antidepresivos ISRS (citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina), los antidepresivos heterocíclicos (amitriptilina, imipramina, nortriptilina y principalmente la clomipramina), los antidepresivos inhibidores selectivos de recaptura de serotonina y norepinefrina (venlafaxina, duloxetina), otros antidepresivos como la trazodona y la mirtazapina, así como otras sustancias que también inhiben la recaptura de serotonina como las anfetaminas, cocaína, dextrometorfán, analgésicos (meperidina, pentazocina y tramadol), la MDMA y la sibutramina.
- e) Estimulación directa de los receptores serotoninérgicos: el LSD, buspirona, meta-anfetaminas, triptanos (almotriptan, naratriptan, sumatriptan y zolmitriptan), ginseng e *hipericum perforatum* (flor de San Juan).

Otros fármacos asociados potencialmente al SS son el ácido valproico, metoclopramida, ondansetron y el carbonato de litio.

Existen comorbilidades que aumentan la vulnerabilidad para presentar este síndrome dentro de las que se destacan la hipertensión arterial, la arterioesclerosis y la hipercolesterolemia.

Los niveles altos de proteína C en sangre pueden ser un factor de riesgo para su desarrollo. Otro factor de riesgo es la tasa de metabolismo del agente serotoninérgico, existiendo en la población aproximadamente un 7% de metabolizadores lentos, que son más susceptibles de una intoxicación. ⁽²⁹⁾

La rapidez de aparición y gravedad de los síntomas se relaciona con la potencia de los fármacos, el uso de dosis altas y el uso de vías de administración parenterales.

Dentro de los síntomas se destaca la siguiente tríada:

- cambios en el estado del humor (nerviosismo, confusión, agitación, estupor o coma)
- hiperactividad autonomía (diarrea, escalofríos, fiebre, sudoración, taquicardia, alteración de la presión arterial tanto hiper como hipotensión, dilatación pupilar, náuseas y vómitos)
- anomalías neuromusculares (acatisia, ataxia, rigidez, mioclonias, hiperreflexia, temblor, convulsiones)

El diagnóstico es clínico y podrían presentarse alteraciones de la analítica de laboratorio como elevación de la leucocitosis, de la creatinfosfoquinasa y de las transaminasas, así como acidosis metabólica. 15% de los pacientes con sobredosis de ISRS presentan este complejo y grave síndrome. ⁽³⁰⁾

El tratamiento de esta complicación depende del grado de intoxicación farmacológica debiendo realizar la suspensión de todos los fármacos que tengan algún efecto serotoninérgico,

además de realizar una correcta hidratación, sedación, control de la temperatura y apoyo ventilatorio. La ciproheptadina es el medicamento antiserotoninérgico de elección y más efectivo.

Como recomendación para prevenir su aparición es necesario realizar una completa anamnesis que incluya una descripción pormenorizada de la medicación habitual, uso de plantas medicinales, suplementos nutricionales, drogas de abuso así como modificaciones en dosis o pautas de administración.

4. Riesgo de suicidio

En los últimos años se ha valorado si es real el aumento del número de suicidios vinculados al uso de ISRS siendo los diferentes estudios dispares en conclusiones al respecto.

Para llegar a una conclusión de esa naturaleza, habría que depurar todos los factores biológicos, psicológicos y sociales que impactan en concretar un acto suicida, ya que se trata de un hecho multifactorial, no atribuible a una causa aislada o específica.⁽³¹⁾

De cualquier modo se recomienda al iniciar tratamiento en general y en los jóvenes en particular comenzar con mitad de dosis, programar citas subsiguientes semanales por lo menos por 6 semanas consecutivas, recomendar y facilitar el contacto telefónico por parte de paciente y familiares, no prescribir otros fármacos en grandes cantidades por ejemplo de benzodiazepinas, desestimular el uso de alcohol y otras sustancias psico-estimulantes, evaluar en cada ocasión comportamiento o ideación suicida o automutilatoria, documentar tratamiento y considerar psicoterapia y hospitalización en caso de aparición de ideación suicida.

5. Síndrome de discontinuación

El síndrome de discontinuación ocurre en pacientes que suspenden bruscamente el tratamiento con ISRS, cuando lo han consumido al menos por 6 semanas.

El síndrome es caracterizado por náuseas, dolor de cabeza, parestesias, congestión nasal y malestar general. Aparece entre el primero y séptimo día después de haber suspendido el tratamiento antidepressivo.

Las manifestaciones se deben a la falla del sistema serotoninérgico o bien por el efecto que produce a nivel de noradrenalina, dopamina o GABA. En los de vida media más corta como paroxetina, el síndrome de discontinuación es más frecuente que en los ISRS de vida media más larga.⁽³²⁾

¿Cómo minimizar el riesgo de efectos adversos? ¿Cómo favorecer la adherencia al tratamiento?

Existe un principio básico en la fármaco-terapéutica y el uso racional de medicamentos que permite contestar la primer pregunta y es: "utilizar los ISRS sólo cuando sean estrictamente necesarios", es decir cuando el beneficio esperado de su indicación supere los potenciales riesgos.

La justificación de la prescripción de antidepressivos a pacientes con depresión leve es poco clara o no puede basarse en la evidencia. Su principal indicación es en pacientes con depresión grave o cuando las alternativas no farmacológicas hayan sido ineficaces.⁽³³⁾

A esto se suma otro problema potencial: pacientes que si tienen indicación formal de ISRS y abandonan el tratamiento por intolerancia o aparición de efectos adversos, sobre todo leves y/o prevenibles.

En un estudio israelí, en el que se encuestó a médicos sobre la información que daban sobre la aparición de efectos adversos por ISRS a sus pacientes, se concluyó que la información que se proporcionaba al inicio del tratamiento era insuficiente, lo que va en detrimento de la adherencia y la calidad de los cuidados.⁽³⁴⁾

Conclusiones

Los ISRS son fármacos ampliamente utilizados en nuestra práctica clínica diaria.

Se deben indicar en aquellas situaciones donde se pueda asegurar la mejor relación riesgo beneficio posible.

Monitorear el tratamiento en forma sistemática y ajustada en la población de mayor riesgo.

Considerar la frecuencia de efectos adversos a los efectos de realizar una intervención rápida y oportuna, tanto para evitar efectos graves como el abandono del tratamiento propuesto.

Bibliografía

- 1- Chavez – León E, Ontiveros M, Serrano C. Los antidepresivos inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (ISRS, ISR-5HT). *Salud Ment* 2008; 31: 307-319.
- 2- Jirón M, Machado M., Ruiz I. Consumo de antidepresivos en Chile entre 1992 y 2004". *Rev Méd Chile* 2008; 136: 1147-1154.
- 3- Pratt LA, Brody DJ, Gu Q. Antidepressant Use in Persons Aged 12 and Over: United States, 2005–2008. *NCHS Data Brief*. 2011;(76):1-8..
- 4- España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, AEMPS. Informe de utilización de medicamentos. Utilización de medicamentos antidepresivos en España durante el periodo 2000-2013 [en línea]. Madrid: AEMPS, 2015 [Consultado: mayo 2016]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antidepresivos-2000-2013.pdf>
- 5- Spence R, Roberts A, Ariti C, Bardsley M. Focus On: Antidepressant prescribing Trends in the prescribing of antidepressants in primary care. *QualityWatch programme*; 2014 [Consultado en mayo 2016]. Disponible en: <http://www.health.org.uk/publications/focus-on-antidepressant-prescribing>
- 6- National Institute for health and care Excellence. Depression in adults. Recognition and management. *NICE 2009*[consulted: April 2016]. Disponible en <https://www.nice.org.uk/guidance/cg90>
- 7- Gusmão R, Quintão S. The use of antidepressants in Portugal: 1995-2009 [abstract of the 20th European Congress of Psychiatry]. *Eur Psychiatry* 2012; 27: 1
- 8- O'Donnell J, Shelton R. Tratamiento farmacológico de la depresión y los trastornos de ansiedad. En: Brunton L, Chabner B, Knollman B. Goodman & Gilman. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 12ªed Madrid: Mc Graw Hill: 397-416.
- 9- Jufe G. Antidepresivos. En: *Psicofarmacología práctica*. 3ª Ed. Buenos Aires: Polemos; 2012 35-197.
- 10- Soler Insa P, Martin O, Safont G. Efectos secundarios de los ISRS sin importancia para la salud pero que pueden contribuir al mal cumplimiento o al abandono del tratamiento. *Psiquiatr Biol* 2008; 15(4):101-8
- 11- Trindade E, Menon D, Topfer L, Coloma C. Adverse effects associated with selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants: a meta-analysis. *CMAJ* 1998; 159 (10): 1245-1252
- 12- Van Geffen EC, Van Hulten R, Bouvy ML, Egberts AC, Heerdink ER. Characteristics and reasons associated with nonacceptance of selective serotonin-reuptake inhibitor treatment. *Ann Pharmacother*. 2008;42:18-25
- 13- Food and Drug Administration US. Revisions to Product Labeling. Suicidality and Antidepressant Drugs. New Hampshire: FDA; s.d. [Consultado en mayo 2016] Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/UCM173233.pdf>
- 14- España. Ministerio de Sanidad, Política social e Igualdad. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Ficha técnica Fluoxetina. Madrid: AEMPS; s.d. [Consultado en mayo 2016]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/58049/FichaTecnica_58049.html#4-8-reacciones-adversas
- 15- Food and Drug Administration US. Ficha técnica Fluoxetina. Reference ID: 3642387. New Hampshire: FDA; s.d. [Consultado en mayo 2016]. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/018936s102lbl.pdf
- 16- Vázquez S, Secin R. Disfunción sexual asociada a antidepresivos. *Acta Méd (Grupo Angeles)*. 2012; 10 (1): 20-29.
- 17- Daray F, Pérez Roldán M, Rebok F. Efectos adversos sexuales inducidos por antidepresivos: detección y manejo. *Rev Argent Clín Neuropsiquiatr*. 2012; 17 (3): 213 -226.
- 18- Nuevos datos de seguridad de antidepresivos ISRS [en línea]. *Inf fárm terapéutica de la comarca*. 2007[Consultado en mayo 2016]; 15 (2): 5-8 Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.net/r85pkcevi04/eu/contenidos/informacion/cevime_infac/eu_miez/adjuntos/infac_v15_n2.pdf

- 19- Rosenberg KP, Bleiberg KL, Koscis J, Gross C. A survey of sexual side effects among severely mentally ill patients taking psychotropic medications: impact on compliance. *J Sex Marital Ther* 2003; 29: 289-296.
- 20- Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA, Rico-Villademoros F. Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: A prospective multicenter study of 1,022 outpatients. Spanish working group for the study of psychotropic-related sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(Suppl 3): 10-21
- 21- Serretti A, Chiesa A. Treatment-emergent sexual dysfunction related to antidepressants: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2009; 29(3): 259-266.
- 22- Seguridad de los antidepresivos ISRS [en línea]. *Bol Ter ANDAL* 2007 [Consultado en mayo 2016]; 23 (5) 19-20. Disponible en: http://www.cadime.es/docs/bta/CADIME_BTA2007_23_5.pdf
- 23- Hiponatremia por medicamentos. *Bol Farmacovigilancia (Murcia)*. 2011 [consultado junio de 2016]; 22. Disponible en: http://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/233703-boletin_22.pdf
- 24- Puras Rico A, Gomez E. Hiponatremia recurrente secundaria a ISRS. *Rev Asoc. Esp Neuropsiq* 2011; 31: 717-723
- 25- de Abajo F, Rodríguez L, Montero D. Association between selective serotonin reuptake inhibitors and upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ*. 1999;319(7217):1106-9.
- 26- Cheng YL, Hu HY, Lin XH, Luo JC, Peng YL, Hou MC, et al. Use of SSRI, But Not SNRI, Increased Upper and Lower Gastrointestinal Bleeding: A Nationwide Population-Based Cohort Study in Taiwan. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(46):e2022. doi: 10.1097/MD.0000000000002022.
- 27- Dalton S, Sorensen H, Johansen C. SSRIs and Upper Gastrointestinal Bleeding. What is known and how should it influence prescribing? *CNS Drugs*. 2006;20(20):143-151.
- 28- Anglin R, Yuan Y, Moayyedi P, Tse F, Armstrong D, Leontiadis G. Risk of upper gastrointestinal bleeding with selective serotonin reuptake inhibitors with or without concurrent nonsteroidal anti-inflammatory use: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(6):811-9.
- 29- Villero S, Hens J, Conejo J. Síndrome Serotoninérgico. Revisión sistemática de etiopatogenia, clínica y tratamiento [en línea]. Caracas: Colegio Venezolano de Neuropsicofarmacología; 2007 [Consultado en mayo 2016]. Disponible en <http://www.neuropsicove.org.ve>
- 30- Watson WA, Litovitz TL, Rodgers GC. 2002 Annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med* 2003;21:353-421
- 31- Silva H, Martínez J. ¿Es efectivo que los antidepresivos aumentan el riesgo de suicidio? *Rev Med Chile* 2007; 135:1195-1201
- 32- Keks N, Hope J, Keoghs S. Switching and stopping antidepressants. *Aust Prescr* 2016;39:76-83
- 33- Pagano E, Domínguez V, Barboza L, Speranza N, Tamosiunas G. Mitos en el uso de antidepresivos (1) ¿Cuáles pacientes con depresión precisan un antidepresivo?[en línea] *Bol farmacol*. 2015 [Consultado en junio 2016]; 6 (3). Disponible en: http://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy/index.php?option=com_content&task=view&id=173&Itemid=69
- 34- Nitzan U, Bekerman T, Becker G, Lichtenberg P, Lev-Ran S, Garry Walter et al. Physician perception regarding side-effect profile at the onset of antidepressant treatment: a survey of Israeli psychiatrists and primary care physicians. *Ann Gen Psychiatry* 2016 15:1-5.

Revisión

Eficacia y seguridad de antipsicóticos en el síndrome confusional

Efficacy and safety of antipsychotics in delirium

Dra Carolina Amigo

Ayudante del Departamento de Farmacología y Terapéutica.
Residente Cátedra de Anestesia.
Hospital de Clínicas

Dra. Maynés López

Prof. Adjunta Departamento de Farmacología y Terapéutica.
Prof. Adjunta Clínica Médica 1.
Hospital Maciel.

Dra. Gabriela Ormaechea

Profesora Clínica Médica A. Hospital de Clínicas

Dr. Gustavo Tamosiunas

Profesor Departamento de Farmacología y Terapéutica

RESUMEN

El objetivo del tratamiento del delirium es conocer y tratar la causa desencadenante, siendo el tratamiento farmacológico sintomático.

La fisiopatología del delirium no es del todo conocida; se ha asociado a un déficit de acetilcolina en el sistema nervioso central así como a un exceso de dopamina y en este motivo es que se ha basado el uso de antipsicóticos.

El objetivo de este trabajo es conocer la evidencia sobre eficacia y seguridad de los antipsicóticos en la prevención y el tratamiento del delirium

Se realizó una revisión limitada a ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y metaanálisis para evaluar la eficacia de los antipsicóticos en la prevención y en el tratamiento del delirium. Para evaluar seguridad se incluyeron además estudios observacionales, serie de casos y alertas.

Se encontró un número limitado de ensayos clínicos que evaluaron eficacia entre diferentes antipsicóticos y comparado con placebo.

La mayoría de los estudios analizados demuestran que en la profilaxis del delirium no existen diferencias clínicamente significativas en la incidencia entre los pacientes que recibieron antipsicóticos o placebo.

Para el tratamiento sintomático del delirium, los antipsicóticos han mostrado beneficio en cuanto a reducción de severidad y duración de síntomas, no encontrándose diferencias significativas entre haloperidol y antipsicóticos atípicos.

Palabras claves: Delirium. Antipsicóticos. Uso fuera de prospecto

ABSTRACT

The main goal in delirium treatment is to identify and treat the triggering causes, being the pharmacological treatment mainly symptomatic.

Delirium physiopathology is still unknown, and has been associated with an acetylcholine deficit and a dopamine excess in central nervous system. Those are the therapeutic targets that justify the use of antipsychotics.

Our objective was to review the evidence on efficacy and safety of antipsychotics in the treatment and prevention of delirium.

A systematic literature review was carried out in the main databases, including randomised clinical trials, systematic reviews and meta-analyses to evaluate the efficacy of antipsychotics in the prevention and treatment of delirium. Observational studies, case reports and international drug alerts were also included to evaluate safety.

We found a limited number of clinical trials evaluating efficacy between different antipsychotics and compared with placebo.

Most of the analyzed studies show that in prophylaxis there are no clinically significant differences in the incidence of delirium among patients receiving antipsychotics or placebo.

For the symptomatic treatment of delirium, antipsychotics have shown benefits in reducing severity and duration of symptoms, with no significant differences between haloperidol and atypical antipsychotics.

Key words: Delirium. Antipsychotics. Off label use

Recibido: 10/8/16 – Aceptado: 20/11/16

Departamento e Institución responsables: Clínica Médica A. Departamento de Farmacología y Terapéutica. Hospital de Clínicas - Dr. Manuel Quintela. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

Correspondencia: Dra. Maynés López. Departamento de Farmacología y Terapéutica. Hospital de Clínicas. Av Italia s/n- Piso 1. Montevideo, Uruguay. E-mail: mlopezpampin@gmail.com

Introducción

El síndrome confusional o delirium se define como una alteración del estado mental agudo y frecuentemente reversible, caracterizada por fluctuación de los síntomas, alteración de la atención, pensamiento desorganizado y alteración en el estado de alerta.

La prevalencia en pacientes hospitalizados oscila entre 5-15 %, variando de acuerdo a la población estudiada (aumenta progresivamente con la edad, en pacientes con fractura de cadera e internados en unidades de cuidados intensivos). Se asocia a un aumento de la morbimortalidad, aumento de la estadía hospitalaria y deterioro cognitivo persistente. ^(1,2)

En nuestro país, la prevalencia encontrada en un hospital general fue de 7,5 % y presentó una mortalidad de 34,3% ⁽³⁾.

La etiopatogenia del síndrome confusional es multifactorial. Se describen como factores de riesgo: la edad mayor a 60 años, la presencia de demencia, comorbilidades y polifarmacia y como factores desencadenantes: algunos medicamentos (anticolinérgicos, hipnóticos y sedantes), enfermedades intercurrentes (infecciones, stroke, cirugía) y factores ambientales como privación sensorial y de sueño. ^(1,2)

El objetivo del tratamiento del delirium es conocer y tratar la causa desencadenante, siendo el tratamiento farmacológico sintomático. Además existen diferentes intervenciones no farmacológicas, seguras y de bajo costo que han demostrado eficacia en la prevención. Algunas intervenciones incluyen evitar inmovilidad con fisioterapia precoz, evitar déficit visuales y auditivos, reorientación con familiares. ⁽⁴⁾

La fisiopatología del delirium no es del todo conocida; se ha asociado a un déficit de acetilcolina en el sistema nervioso central así como a un exceso de dopamina.

Es este motivo en que se ha basado el uso de antipsicóticos en el tratamiento del delirium; sin embargo esta es una indicación no aprobada por las principales agencias reguladoras de medicamentos. La evidencia disponible sobre el uso de antipsicóticos en esta situación es limitada, además en la práctica clínica se utilizan con frecuencia benzodiazepinas e hipnóticos para tratar la agitación psicomotriz asociada al delirium; usos que al igual que los antipsicóticos también son fuera de prospecto u “off label”.

Los fármacos antipsicóticos son antagonistas de receptores de dopamina D2 y presentan diferente afinidad por otros subtipos de receptores dopaminérgicos, receptores serotoninérgicos, noradrenérgicos, colinérgicos e histaminérgicos. Se clasifican en típicos y atípicos, de acuerdo a su diferente perfil de seguridad y eficacia sobre síntomas negativos de esquizofrenia. ^(5,6)

Clásicamente haloperidol ha sido el antipsicótico más utilizado en el tratamiento de síntomas de agitación en la confusión mental, y en los últimos años se ha planteado el uso de antipsicóticos atípicos por su menor incidencia de síntomas extrapiramidales. Sin embargo, éstos no han sido extensamente comparados.

El objetivo de este trabajo es conocer la evidencia sobre eficacia y seguridad de los antipsicóticos en la prevención y el tratamiento del delirium de manera de poder realizar recomendaciones que mejoren la práctica clínica.

Metodología

Para evaluar eficacia se realizó una búsqueda en Medline, limitada a ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y metaanálisis en español e inglés, sin límites temporales utilizando como palabras clave “antipsychotic delirium prevention” y “antipsychotic delirium treatment”. Para evaluar seguridad se incluyeron además alertas, notificaciones, serie de casos y estudios observacionales. Para el análisis de mortalidad, se incluyeron estudios observacionales con usuarios de antipsicóticos en otras indicaciones; diferentes a la confusión mental.

Antipsicóticos en profilaxis de la confusión mental

Se encontraron tres ensayos clínicos que evaluaron el uso de antipsicóticos en la prevención del delirium que utilizaron como variable primaria la incidencia de delirium y otro que comparó los días libre de confusión. Para el diagnóstico de delirium se utilizó la escala “Confusion Assessment Method” (CAM).⁽⁷⁾

Un ensayo clínico doble ciego, controlado con placebo comparó la eficacia de haloperidol 1,5 mg vía oral día durante 72 horas en 430 pacientes mayores de 70 años con fractura de cadera sometidos a cirugía. La incidencia de síndrome confusional en el post operatorio fue de 15,1 % en el grupo haloperidol y 16,5 % en el grupo placebo, RR 0,91 (IC 95% 0,6-1,3).⁽⁸⁾

Otro estudio clínico randomizado incluyó 126 pacientes mayores de 40 años sometidos a cirugía de revascularización miocárdica en los que se administró risperidona 1 mg sublingual en el post operatorio inmediato o placebo. La incidencia de síndrome confusional post operatorio fue menor en el grupo risperidona 11,1 % vs 31,7% p=0,009 RR 0,35 (IC 95% 0,16-0,77).⁽⁹⁾

Un ensayo clínico controlado publicado en 2012, con 457 pacientes mayores de 65 años internados en unidad de cuidados intensivos luego de cirugía no cardíaca comparó el uso de haloperidol 0,5 mg intravenoso seguido de 0,1 mg/hora intravenoso con placebo. La incidencia de confusión mental en el séptimo día de postoperatorio fue de 15 % en el grupo haloperidol vs 23,2 % grupo placebo p =0,031.⁽¹⁰⁾

Otro estudio con 142 pacientes mayores de 18 años internados en unidad de cuidados intensivos comparó el uso de haloperidol 2,5 mg intravenoso cada 8 horas o placebo. La variable primaria fue días libre de confusión o coma definida como el número de días durante los primeros 14 días luego del ingreso en que el paciente se mantenía sin confusión mental y sin coma de cualquier causa. No hubieron diferencias significativas en cuanto a días libres de confusión (5 días en grupo haloperidol vs 6 días en grupo placebo p=0,53).⁽¹¹⁾

No se encontraron ensayos clínicos que evaluaran la eficacia de tiapride en la prevención de la confusión mental.

Si bien hay resultados contradictorios, no se evidenció beneficio clínico significativo con el uso de antipsicóticos en la prevención de la confusión mental. (Tabla 1)

ECC	N	Población	Intervención	Variable primaria	Resultado
Kalisvaart, 2005	430	Cirugía cadera > 70 años	Haloperidol 1,5 mg vo vs Placebo	Incidencia de delirium	15,1 % haloperidol vs 16,5 placebo RR 0,91 IC 95% (0,6-1,3) NS
Prakanrathanna 2007	126	Revascularización miocárdica > 40 años	Risperidona 1mg s/l vs Placebo	Incidencia de delirium	11,1% risperidona vs 31,7 % placebo RR 0,35 IC 95% (0,16-0,77)
Wei Wang, 2012	457	PO ingreso a UCI > 65 años	Haloperidol 0,5 mg iv seguido de 0,1 mg/h 12 hs vs placebo	Incidencia de delirium	15,3 % haloperidol vs 23,2 % placebo p= 0,031
Page, 2013	142	>18 años internados en UCI	Haloperidol 2,5 mg i/v cada 8 hs vs placebo	Días libres de confusión	NS

Tabla 1: Antipsicóticos en prevención de confusión mental

Antipsicóticos en el tratamiento de la confusión mental

Se encontraron ensayos clínicos que evaluaron eficacia de antipsicóticos en el tratamiento del síndrome confusional comparados con placebo y ensayos clínicos que compararon la eficacia entre diferentes antipsicóticos. También se encontró una revisión sistemática de la biblioteca Cochrane. Como variable primaria se utilizó generalmente severidad del delirium medida mediante la escala revisada 98 para valoración del delirium (DRS-R 98) o duración del

mismo. La escala DRS-R-98 es un instrumento que incluye 16 categorías para diagnóstico y cuantificación de la severidad, que ha sido validado en varios idiomas.^(12,13)

Un ensayo clínico controlado comparó el uso de dosis flexibles de quetiapina de 25 a 175 mg día versus placebo en 42 pacientes internados por causas médicas, cirugía general y ortopédica. Se excluyeron pacientes con demencia, abstinencia alcohólica y psicosis. La media de edad fue de 84,2 años. La variable primaria fue la media del score DRS-R-98. Al inicio del tratamiento, la media del score fue de 22,736. Al día 3 la media fue de 11,983 puntos en grupo quetiapina versus 14,308 en grupo placebo, $p=0,026$.⁽¹⁴⁾

Otro estudio comparó el uso de quetiapina 50 mg cada 12 hs versus placebo en 36 pacientes internados en unidad de cuidados intensivos con diagnóstico de confusión mental y tolerando alimentación enteral. La dosis de quetiapina se aumentó progresivamente en aquellos pacientes que requirieron el uso de haloperidol intravenoso. Comparado con placebo, el uso de quetiapina se asoció con una menor duración del delirium 1 día versus 4,5, $p=0,001$.⁽¹⁵⁾

Se analizaron también los ensayos clínicos encontrados que compararon la eficacia de diferentes antipsicóticos en la severidad del delirium.

Un estudio coreano randomizó 28 pacientes con una media de edad de 66 años, con diagnóstico de delirium de acuerdo a criterios de DSM III R, a recibir inicialmente haloperidol 0,75 mg cada 12 horas o risperidona 0,5 mg cada 12 horas. La variable primaria fue severidad del delirium medida mediante la escala Delirium Assesment Memorial. Se utilizaron dosis variables de antipsicóticos durante 7 días de tratamiento. No se encontraron diferencias en cuanto a reducción de la escala (media grupo haloperidol 21,83 vs 23,5 grupo risperidona).⁽¹⁶⁾

Otro ensayo clínico incluyó 64 pacientes hospitalizados con una media de edad de 45 años, con diagnóstico de confusión mental y comparó dosis variables de haloperidol con olanzapina y risperidona. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a severidad de la confusión mental previo al tratamiento ni en cuanto a la reducción de la severidad entre los grupos.⁽¹⁷⁾

Un ensayo clínico doble ciego, randomizado, publicado en 2013, comparó dosis flexibles de haloperidol vs quetiapina durante 7 días en pacientes con diagnóstico de confusión mental según DSM IV TR. Se incluyeron 52 pacientes con una edad media de 56 años y se excluyeron alcoholistas. No se observaron diferencias en cuanto a la reducción de la severidad del delirium medida según la escala DRS R98 entre los grupos.⁽¹⁸⁾

En la Tabla 2 se presentan los estudios, en el tratamiento del síndrome confusional con antipsicóticos.

Se analizó una revisión de la Biblioteca Cochrane realizada en el año 2007 con el objetivo de comparar la eficacia y la incidencia de los efectos adversos del haloperidol comparado con risperidona, olanzapina y quetiapina en el tratamiento del síndrome confusional. Se incluyeron ensayos clínicos con pacientes adultos hospitalizados. Se incluyeron pacientes hospitalizados de ambos sexos y se excluyeron pacientes pediátricos. No se observaron diferencias significativas en la mejoría de síntomas de delirium al comparar olanzapina o risperidona con haloperidol (OR 0,63; IC de 95%: 0,29 a 1,38; $p=0,25$). Haloperidol a dosis bajas (<3,0 mg/día) no mostró mayor incidencia de efectos adversos que los antipsicóticos atípicos. Altas dosis de haloperidol (> 4,5 mg por día) se asoció con una mayor incidencia de efectos adversos extrapiramidales en comparación con la olanzapina. Haloperidol en dosis bajas también se asoció a una disminución de la gravedad y la duración de delirium en pacientes postoperatorios, aunque no en la incidencia.⁽¹⁹⁾

EC	N	población	intervención	variable primaria	Resultado
Tayyeb 2010	42	edad media 84,2	quetiapina 25-175 mg vs placebo	Severidad DSR- R 98 al día 3	11,983 puntos en grupo quetiapina versus 14,308 en grupo placebo, $p=0,026$.
Devlin 2010	36	UCI tolerando alimentación enteral	quetiapina 50 mg cada 12 hs vs placebo	duración de delirium	1 día quetiapina vs placebo 4,5 días $p < 0,001$
Han 2004	28	Edad media 66	Haloperidol 0,75 mg cada 12 hs vs risperidona 0,5 mg cada 12 hs	Severidad de delirium	media grupo haloperidol 21,83 vs 23,5 grupo risperidona $p=0,35$
Grover 2011	64	Edad media 45 Excluidos pacientes alcoholistas, demencia, prolongación del intervalo QT en ECG patología psiquiátrica	Haloperidol 0,25-10 mg Risperidona 0,25-4 mg Olanzapina 1,25-20 mg	DRS-R98 día 6	Haloperidol 6,09 Risperidona 8,00 Olanzapina 11,65 $p=0,424$
Maneeton 2013	52	Edad media de 56	Quetiapina 25-100 mg vs Haloperidol 0,5-2 mg	Reducción de DRSW R98	-22,9 grupo haloperidol -21,5 grupo quetiapina $p=0,59$

Tabla 2: Antipsicóticos en el tratamiento del síndrome confusional

Seguridad

Los efectos adversos más frecuentes asociados al uso de antipsicóticos son la sedación, reacciones extrapiramidales y a nivel cardiovascular hipotensión y prolongación de la repolarización ventricular. Los mismos varían en frecuencia y severidad dependiendo de la afinidad por los distintos subtipos de receptores colinérgicos, adrenérgicos, serotoninérgicos e histaminérgicos.

El síndrome neuroléptico maligno es una entidad clínica infrecuente que se presenta como una reacción idiosincrática al tratamiento con dosis habituales de diversos fármacos antipsicóticos. Se presenta como una forma grave de parkinsonismo con signos de inestabilidad autonómica (hipertermia, inestabilidad hemodinámica y respiratoria), estupor, aumento de la creatinina en suero y mioglobulinemia con potencial nefrotoxicidad. Su tratamiento se centra en la suspensión del tratamiento antipsicótico y tratamiento de soporte, pudiendo utilizarse en algunas oportunidades tratamiento farmacológico específico, siendo en general insatisfactorio. En sus variantes más graves, este síndrome puede persistir durante más de una semana luego de suspendido en tratamiento antipsicótico y se acompaña de una alta mortalidad. ⁽⁶⁾

Se destaca que con el uso de los antipsicóticos durante el tratamiento del delirium no se observarán efectos asociados a su uso a largo plazo como los efectos adversos metabólicos y endocrinológicos.

En la tabla 3 se presentan los efectos adversos más frecuentes de los antipsicóticos más empleados en el tratamiento de la confusión mental.

	Síntomas extrapiramidales	Sedación	Efectos adversos anticolinérgicos	Hipotensión ortostática	QT largo
Haloperidol	+++	++	-/+	-	+
Quetiapina	-/+	++	++	++	+
Risperidona	+++	+	+	+	+
Olanzapina	+	++	++	+	+

Tabla 3: Efectos adversos más frecuentes de los antipsicóticos más empleados en la confusión mental

Se analizó la evidencia disponible en referencia a la seguridad del uso de estos fármacos en el síndrome confusional.

En los ensayos clínicos analizados, la seguridad fue valorada mediante variables clínicas y electrocardiograma. No se reportaron efectos adversos graves como arritmias ventriculares en ninguno de los estudios. Se reportó con baja frecuencia sedación y efectos adversos extrapiramidales.

El estudio de Wang que incluyó 457 pacientes en el periodo postoperatorio internados en cuidados intensivos no mostró prolongación del intervalo QT en los pacientes que recibieron haloperidol intravenoso.⁽¹⁰⁾

En el estudio realizado por Devlin de quetiapina vs placebo para el tratamiento del delirium en pacientes críticamente enfermos mostró que no hubieron diferencias en la incidencia de prolongación del intervalo QT y síntomas extrapiramidales, mientras que se observó una mayor incidencia de somnolencia en los pacientes que recibieron quetiapina (22% vs. 11%; $p = .66$).⁽¹⁵⁾

En los estudios que comparan el tratamiento entre haloperidol y antipsicóticos atípicos no se registraron diferencias en la incidencia de efectos adversos.^(17, 18)

Un estudio observacional prospectivo comparó la seguridad del uso de haloperidol versus risperidona-olanzapina-quetiapina en pacientes con delirium asistidos en un hospital terciario. La tolerancia global a los 4 antipsicóticos fue buena. Un 19% de los pacientes presentó efectos adversos, destacándose somnolencia o sedación, extrapiramidalismo y bradiquinesia, todos ellos de leve entidad. No se encontraron diferencias significativas en el estudio comparativo entre los diferentes antipsicóticos.⁽²⁰⁾

Mortalidad

En el año 2005 la Food and Drug Administration (FDA) publicó un alerta acerca del uso de antipsicóticos atípicos en el tratamiento de trastornos de conducta en los pacientes de edad avanzada con demencia, estableciendo que estos se asociaban a una mayor mortalidad.

Se incluyeron en el análisis que motivó esta alerta 17 ensayos clínicos controlados con placebo (olanzapina, aripiprazol, risperidona y quetiapina) de los cuales 15 mostraron incrementos de la mortalidad en el grupo tratado con antipsicóticos atípicos, de 1,6 a 1,7 veces, en comparación con los pacientes tratados con placebo.⁽²¹⁾

A raíz de esta publicación, que no establecía una advertencia sobre los antipsicóticos típicos, se realizaron tres estudios observacionales cuyo objetivo era establecer el riesgo de muerte para el uso de antipsicóticos típicos y el riesgo comparativo entre típicos y atípicos.⁽²²⁻²⁴⁾

El mayor incremento en la mortalidad se observó en pacientes que recibían dosis altas de antipsicóticos típicos y en los primeros 40 días de comenzado el tratamiento.

En el año 2007, la FDA emitió una segunda alerta acerca del uso de antipsicóticos; en esta oportunidad sobre el aumento del riesgo cardiovascular con el uso intravenoso de haloperidol. Esta alerta se basa en la plausibilidad biológica vinculada al mecanismo de acción de este medicamento y numerosos reportes de casos de prolongación del QT y "torsade de pointes" registrados, algunos con resultados fatales. También se han registrado estudios de caso-control que han demostrado una relación dosis dependiente entre la administración intravenosa de haloperidol y alteraciones de la conducción cardíaca. En consecuencia de esta alerta, la FDA actualizó la ficha técnica y se incluyó una advertencia en la cual se recomienda: tener precaución con el uso de haloperidol intravenoso en pacientes con factores de riesgo de prolongación del QT como disonías (hipotasemia e hipomagnesemia principalmente), medicamentos que prolongan el QT, enfermedad cardíaca subyacente, hipotiroidismo y síndrome QT largo congénito; y realizar monitorización electrocardiográfica del ritmo cardíaco si se administra haloperidol intravenoso.⁽²⁵⁾

Motivado por esta alerta emitida sobre haloperidol y por el desconocimiento general acerca de este efecto adverso para el grupo de los antipsicóticos atípicos es que en el año 2009 se realizó un estudio de cohortes retrospectiva que incluyó 96.000 pacientes, con el objetivo de comparar el riesgo de muerte súbita asociado al uso de antipsicóticos atípicos vs antipsicóticos típicos y comparado con no usuarios de antipsicóticos. Los resultados mostraron que tanto los usuarios de antipsicóticos típicos como atípicos presentaron mayor riesgo de muerte súbita (OR 1.99, IC 95% 1.68-2.34 y OR 2.26, IC 95% 1.88-2.72 respectivamente ($p < 0.001$) en comparación con el grupo de no usuarios. Para los usuarios de antipsicóticos atípicos vs

antipsicóticos típicos el riesgo fue de 1.14 pero con un resultado que no fue estadísticamente significativo (IC 95% 0.93-1.39, $p= 0.08$).⁽²⁶⁾

En nuestro país, el Comité Nacional de Farmacovigilancia del Ministerio de Salud Pública, luego de realizar una revisión bibliográfica y análisis del tema, realiza recomendaciones acerca del uso de haloperidol intravenoso. Sólo se recomienda el uso intravenoso para pacientes críticos con delirium y agitación bajo las siguientes condiciones: realización de electrocardiograma basal, monitoreo electrocardiográfico continuo, control con electrocardiograma diario, control diario de medio interno y siempre y cuando el paciente no presente factores de riesgo reconocidos para prolongación de QT y de torsades de pointes.

Discusión

Los ensayos clínicos analizados para valorar eficacia son con muestras pequeñas, poblaciones heterogéneas de pacientes y utilizan diferentes antipsicóticos en distintas vías y dosis.

A pesar de estas limitaciones, la mayoría de los estudios analizados demuestran que en la profilaxis del delirium no existen diferencias clínicamente significativas en la incidencia entre los pacientes que recibieron antipsicóticos o placebo.

Para el tratamiento sintomático del delirium, los antipsicóticos han mostrado beneficio en cuanto a reducción de severidad y duración de síntomas, no encontrándose diferencias significativas entre haloperidol y antipsicóticos atípicos.

No se encontraron estudios que evaluaran el uso de tiapride en el síndrome confusional, práctica que se encuentra ampliamente extendida en nuestro medio.

Tiapride es un antipsicótico no aprobado por las principales agencias reguladoras FDA y Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la información disponible sobre eficacia es en el tratamiento de la abstinencia alcohólica, de manera que no está recomendado su uso en el tratamiento del síndrome confusional.

Si bien los antipsicóticos no se encuentran aprobados para el tratamiento sintomático del delirium, pueden constituir una alternativa terapéutica efectiva. No se dispone de medicamentos aprobados para esta indicación, su selección está basada en el mecanismo de acción y existe evidencia (aunque limitada) de su eficacia. Por otro lado su uso es en una población de riesgo: edad avanzada, comorbilidades por lo que se requiere una monitorización más estricta de efectividad y seguridad que la de los medicamentos usados según las indicaciones aprobadas.

Las Guías de Práctica Clínica disponibles recomiendan, de elección, la implementación de medidas no farmacológicas para la prevención y tratamiento del delirium.

La Asociación Americana de Psiquiatría (APA) en su guía para el tratamiento del paciente con delirium recomienda el abordaje multidisciplinario de estos pacientes, haciendo especial hincapié en identificar la etiología y posibles causas subyacentes, y la instauración de tratamiento específico de las mismas. Acerca del manejo farmacológico del delirium recomienda el uso de haloperidol por su corta vida media, su escasa acción anticolinérgica y bajo efecto sedante. En cuanto a los antipsicóticos atípicos establece que hay poca experiencia y evidencia que avale su uso.⁽²⁷⁾

En la guía publicada en el año 2010 del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) sobre diagnóstico, prevención y tratamiento del delirium recomiendan tanto para la prevención como para el manejo terapéutico la implementación de medidas no farmacológicas, e identificación y tratamiento de las posibles causas. Para aquellos pacientes que persisten sintomáticos, se puede considerar el uso de antipsicóticos como haloperidol u olanzapina a dosis bajas y por un corto período de tiempo, no superior a una semana.⁽²⁸⁾

Estudios observacionales con elevado número de pacientes muestran un aumento de la mortalidad asociado al uso de antipsicóticos a largo plazo. Con los datos disponibles, no es posible establecer diferencias de este riesgo con los diferentes antipsicóticos. Tampoco se dispone de datos de mortalidad del uso de antipsicóticos a corto plazo como es de esperarse en la confusión mental.

Es difícil generar evidencia mediante ensayos clínicos controlados en pacientes con síndrome confusional, ya que son pacientes graves, de edad avanzada y con comorbilidades; lo que constituye una población de riesgo

Conclusiones

- El síndrome confusional tiene un elevado impacto en la morbimortalidad hospitalaria.
- El objetivo del tratamiento es identificar y tratar su causa.
- El tratamiento farmacológico es exclusivamente sintomático y los antipsicóticos son los fármacos de elección.
- No se han encontrados diferencias significativas entre antipsicóticos típicos y atípicos en cuanto a la reducción de severidad y duración del síndrome confusional.
- Las Guías de Práctica Clínica disponibles recomiendan el uso de haloperidol en dosis bajas, iniciando con dosis entre 0,5-2 mg vía oral una o dos veces al día.
- En algunas situaciones clínicas el uso de haloperidol intravenoso, en paciente monitorizado tiene una relación riesgo-beneficio favorable.

Bibliografía

- 1- Inouye S. Delirium in Older Persons. *N Engl J Med*; 2006;354: 1157-1165
- 2- Campbell N, Boustani MA, Ayub A, Fox GC, Munger SL, Ott C, et al. Pharmacological management of delirium in hospitalized adults a systematic evidence review. *J Gen Intern Med*. 2009 1;24(7):848-53.
- 3- Llorens M, Irigoien V, Prieto J, Torterolo A, Guerrini V, Lamas L, et al. Características clínicas del síndrome confusional en un hospital general: factores de riesgo y factores precipitantes [en línea]. *Arch Med Int*. 2009 [citado 2016 Jun 21]; 31(4): 93-99.
- 4- Trzepacz P, Breitbart W. Practice Guideline for the Treatment of Patients With Delirium. *APA Practice Guidelines* [on line]. 2010 [cited 15 June 2016];. Available from: http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/delirium.pdf
- 5- Martínez-Cué C, Florez J. Fármacos antipsicóticos neurolépticos. In: Florez J, ed. by. *Farmacología Humana*. 6th ed. Barcelona: ElSevier Masson; 2014. p. 519-532.
- 6- Meyer J. Farmacoterapia de la psicosis y la manía. In: Goodman and Gilman, ed. by. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 12th ed. Mexico: McGraw Hill; 2012. p. 417-456.
- 7- Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA et al. Clarifying confusion: The confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med* 1990;113:941-948.
- 8- Kalisvaart KJ, de Jonghe JF, Bogaards MJ, Vreeswijk R, Egberts TC, Burger BJ, et al. Haloperidol prophylaxis for elderly hip-surgery patients at risk for delirium: a randomized placebo-controlled study. *J Am Geriatr Soc*. 2005 (10):1658-66.
- 9- Prakanrattana U, Prapaitrakool S. Efficacy of risperidone for prevention of postoperative delirium in cardiac surgery. *Anaesth Intensive Care* 2007;35(5):714-9.
- 10- Wang W, Li HL, Wang DX, Zhu X, Li SL, Yao GQ, et al. Haloperidol prophylaxis decreases delirium incidence in elderly patients after noncardiac surgery: a randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2012;40(3):731-9.
- 11- Page VJ, Ely EW, Gates S, Zhao XB, Alce T, Shintani A, et al. Effect of intravenous haloperidol on the duration of delirium and coma in critically ill patients (Hope-ICU): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2013 Sep;1(7):515-23. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70166-8. Epub 2013 Aug 21.
- 12- Fonseca F, Bulbena A, Navarrete R, Aragay N, Capo M, Lobo A, et al. Spanish version of the Delirium Rating Scale-Revised-98: reliability and validity. *J Psychosom Res* 2005;59:147-51.
- 13- Franco JG, Mejía MA, Ochoa SB, Ramírez LF, Bulbena A, Trzepacz P. Delirium rating scale-revised-98 (DRS-R-98): Colombian adaptation of the Spanish version *Actas Esp Psiquiatr*. 2007;35(3):170-5.
- 14- Tahir TA, Eeles E, Karapareddy V, Muthuvelu P, Chapple S, Phillips B, et al. A randomized controlled trial of quetiapine versus placebo in the treatment of delirium. *Journal of Psychosomatic Research* 69 (2010) 485-490.

- 15- Devlin JW, Roberts RJ, Fong JJ, Skrobik Y, Riker RR, Hill NS, etl al. Garpestad E. Efficacy and safety of quetiapine in critically ill patients with delirium: a prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Crit Care Med.* 2010 ;38(2):419-27.
- 16- Han CS, Kim YK. A Double-Blind Trial of Risperidone and Haloperidol for the Treatment of Delirium. *Psychosomatics* 2004; 45:297–301.
- 17- Grover S, Kumar V, Chakrabarti S. Comparative efficacy study of haloperidol, olanzapine and risperidone in delirium. *J Psychosom Res.* 2011;71(4):277-81
- 18- Maneeton B, Maneeton N, Srisurapanont M, Chittawatanarat K. Quetiapine versus haloperidol in the treatment of delirium: a double-blind, randomized, controlled trial. *Drug Des Devel Ther.* 2013;7:657-67.
- 19- Loneragan E, Britton AM, Luxenberg J. Antipsychotics for Delirium. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2007; Issue 2. doi: 10.1002/14651858.CD005594.pub2
- 20- Yoon HJ, Park KM, Choi WJ. Efficacy and safety of haloperidol versus atypical antipsychotic medications in the treatment of delirium. *BMC Psychiatry.* 2013;13:240. doi:10.1186/1471-244X-13-240.
- 21- Public Health Advisory: Deaths with Antipsychotics in Elderly Patients with Behavioral Disturbances [on line]. Food and Drug Administration. 2005 [cited 15 June 2016]. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm05317>
- 22- Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J, Fischer MA, Mogun H, Solomon DH, et al. Risk of Death in Elderly Users of Conventional vs. Atypical Antipsychotic Medications. *N Engl J Med.* 2005;353(22):2335-41.
- 23- Schneeweiss S, Setoguchi S, Brookhart A, Dormuth C, Wang PS. Risk of death associated with the use of conventional versus atypical antipsychotic drugs among elderly patients. *Canadian Medical Association Journal.* 2007;176(5):627-632.
- 24- Gill SS, Bronskill SE, Normand SL, Anderson GM, Sykora K, Lam K, et al. Antipsychotic Drug Use and Mortality in Older Adults with Dementia *Ann Intern Med.* 2007;146(11):775-786.
- 25- Information for Healthcare Professionals: Haloperidol (marketed as Haldol, Haldol Decanoate and Haldol Lactate) [on line]. Food and Drug Administration. 2007 [cited 15 June 2016]. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafety>
- 26- Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein CM. Atypical Antipsychotic Drugs and the Risk of Sudden Cardiac Death. *The New England Journal of Medicine.* 2009;360(3):225-235.
- 27- Trzepacz P, Breitbart W, Franklin J, Levenson J, Martini DR, Wang P. Practice Guideline for the Treatment of Patients With Delirium. *APA Practice Guidelines* [on line]. 2010 [cited 15 June 2016]. Available from: http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/site-wide/practice_guidelines/guidelines/delirium.pdf
- 28- Delirium Diagnosis, prevention and management. National Institute for Health and Care Excellence [on line]. 2010 [cited 31 May 2016]; NICE clinical guideline 103. Available from: <http://guidance.nice.org.uk/cg103>

Revisión

Compromiso respiratorio en fumadores de marihuana

Respiratory commitment in marijuana smokers

Dra. Verónica Torres Esteche

Internista. Neumóloga.
Experta en Tabaquismo
Profesora Agregada Clínica Médica 3

RESUMEN

La marihuana es la droga ilegal más consumida en el mundo. El objetivo de esta revisión es describir las consecuencias a nivel respiratorio de fumar marihuana, basado en estudios publicados recientemente. Los efectos de fumar cannabis sobre la mucosa respiratoria comprenden inflamación de la mucosa bronquial con mayor prevalencia de bronquitis aguda y crónica; alteración de las defensas antifúngicas y bacterianas de los macrófagos alveolares con predisposición a infecciones respiratorias. Los efectos sobre la función pulmonar y el cáncer broncopulmonar son discordantes. Los estudios concluyen que el consumo inhalado regular es perjudicial para la salud respiratoria y debería desaconsejarse.

Palabras clave: marihuana, cannabis, fumar, bronquitis, función pulmonar.

ABSTRACT

Marijuana is the most commonly used illegal drug in the world. The aim of this review is to describe the respiratory-related consequences of smoking marijuana, based on recently published studies. The effects of cannabis smoking on the respiratory mucosa include inflammation of the bronchial mucosa with a higher prevalence of acute and chronic bronchitis; Alteration of the antifungal and bacterial defenses of the alveolar macrophages with predisposition to respiratory infections. The effects on lung function and bronchopulmonary cancer are discordant. Studies conclude that regular inhaled consumption is detrimental to respiratory health and should be discouraged.

Key words: marijuana, cannabis, smoking, bronchitis, lung function.

Recibido: 16/7/16 - Aceptado: 21/11/16

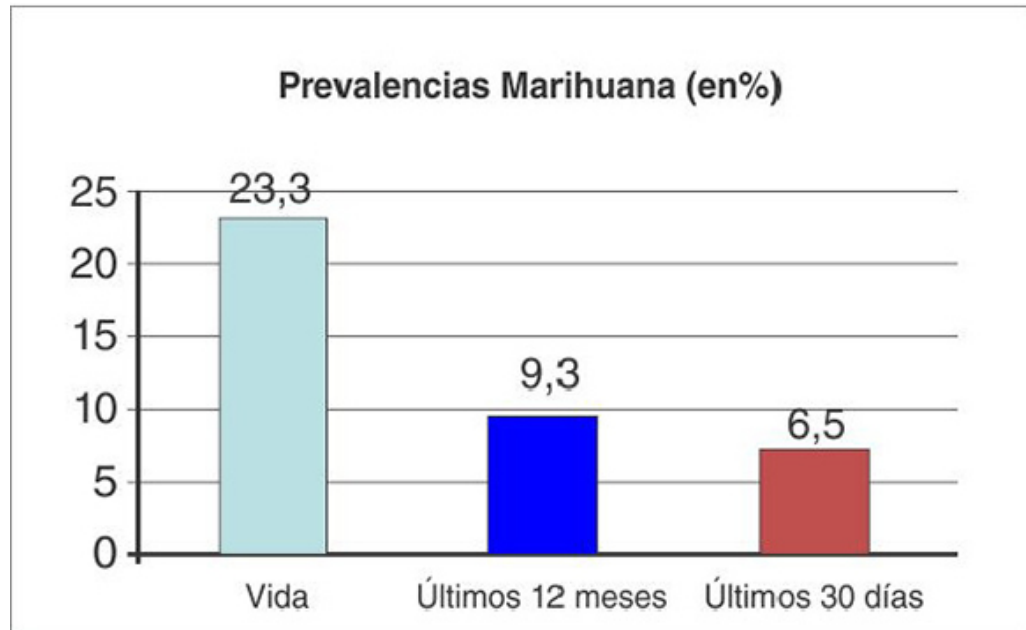
Departamento e Institución responsables: Clínica Médica 3. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Montevideo – Uruguay.

Correspondencia: Dra. Verónica Torres Esteche. Clínica Médica 3. Hospital Maciel. 25 de Mayo s/n. Montevideo – Uruguay. Tél: (+598)2 9153000 interno 1227. E-mail: torres.esteche@gmail.com

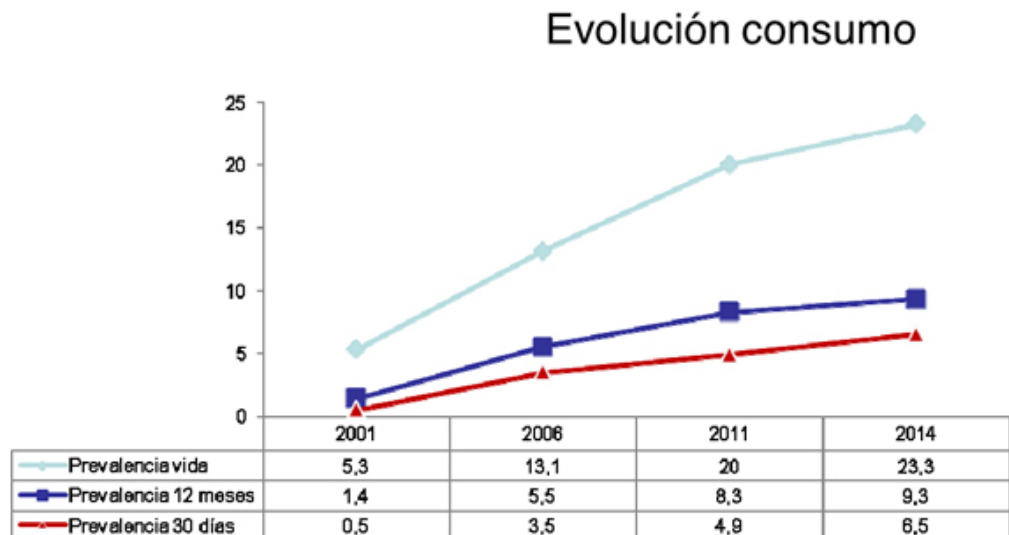
Introducción

La marihuana es la droga ilegal más consumida en el mundo. En Uruguay el consumo de marihuana es legal desde el año 1974, y en 2013 se aprueba una nueva ley que regula la producción y distribución de la misma ⁽¹⁾.

En la VI Encuesta Nacional en Hogares sobre Consumo de Drogas (Uruguay), elaborada en el año 2015, se reporta una prevalencia del consumo de marihuana de 23% alguna vez en la vida, 9,3% en los últimos 12 meses y 6,5 % los últimos 30 días; habiendo aumentado la prevalencia desde 2001 a 2014 ⁽²⁾. Gráficas 1 y 2. Por otra parte de acuerdo a los datos que se muestran en la Tabla 1, un tercio son consumidores habituales ⁽²⁾.



Gráfica 1: Prevalencia de consumo de marihuana en Uruguay. Encuesta Nacional de Hogares 2015 (2).



Gráfica 2: Evolución del consumo de marihuana en Uruguay (expresado en porcentajes). Encuesta Nacional de Hogares 2015 (2).

MARIHUANA

Frecuencia de consumo últimos 12 meses	%
Una sola vez	8.6
Algunas veces durante los últimos 12 meses	32.5
Algunas veces mensualmente	24.7
Algunas veces semanalmente	21.0
Diariamente	13.2

Base: Consumidores últimos 12 meses

Tabla 1: Intensidad de consumo de marihuana en Uruguay. Encuesta Nacional de Hogares 2015 ⁽²⁾.

Es por tanto de gran importancia conocer los efectos sobre la salud del consumo de marihuana, y en particular nos referiremos a los efectos respiratorios del consumo inhalado de la misma.

El consumo combinado de varias drogas es común, fundamentalmente con drogas legales como el tabaco y el alcohol. Es de destacar que el consumo de un individuo de ambas drogas, marihuana y tabaco, hace difícil discernir los efectos de cada droga por separado en el aparato respiratorio.

En nuestro país no se consume en el mismo cigarrillo marihuana y tabaco, a diferencia de otros países donde esta forma de consumo es la habitual; lo cual podría considerarse una ventaja para realizar estudios acerca de los efectos de la marihuana sobre la salud respiratoria.

Los componentes de la marihuana inhalada incluyen muchas sustancias similares a los de tabaco (excepto la nicotina): amoníaco, ácido hidrocianico, nitrosaminas, fenoles, naftalenos, benzopirenos procarcinogénicos y bezantracenos entre otros. El delta 9-tetrahydrocannabinol (THC) que es el mayor ingrediente psicoactivo de la marihuana, y otros THC similares, están presentes solamente en la marihuana ^(3,4).

Las ventajas o desventajas de los diferentes métodos inhalatorios de consumo de marihuanas (cigarrillo o "joint", pipa, vaporizada) son desconocidas.

El objetivo de esta revisión es describir las consecuencias a nivel respiratorio de fumar marihuana, basado en estudios publicados previamente.

En cuanto a la metodología empleada para esta revisión, se realizó una búsqueda en Medline en el período 1973-2015 utilizando las palabras clave; cannabis, marihuana, función pulmonar, pulmón; con los límites "humano" y "title/abstract". Idiomas español, inglés y francés. De los 445 artículos, se seleccionaron por lectura de resúmenes 35 artículos, de cohorte, longitudinales y transversales. Se compararon aquellos con mayor número de pacientes y de seguimiento más prolongado.

1. Efectos agudos del consumo de marihuana

Fumar un cigarrillo de marihuana que contiene habitualmente 2% de THC causa una broncodilatación aguda en sujetos sanos. El THC sería el responsable de este efecto, ya que cuando se lo extrae no se produciría la broncodilatación aguda ^(5,6).

Este efecto broncodilatador también se ha visto en asmáticos leves, es de rápido inicio y por lo menos de dos horas de duración ^(7,8).

El humo de la marihuana a corto plazo genera incremento del volumen espiratorio forzado al primer segundo (VEF 1) de 150-250 ml ⁽⁹⁾ lo que podría explicar su empleo en el tratamiento del asma a finales del siglo XIX ⁽¹⁰⁻¹²⁾.

2. Efectos crónicos del consumo regular

Primeramente se analizarán las diferencias entre consumidores de tabaco y marihuana, y a continuación los efectos sobre la función pulmonar y el árbol bronquial.

Diferencias entre consumidores de tabaco y marihuana

1- Los fumadores de marihuana tendrían niveles de carboxihemoglobina casi cinco veces mayor que los fumadores de tabaco ⁽¹³⁾.

2- El patrón respiratorio es diferente, ya que los consumidores de marihuana realizan una inhalación más profunda (dos tercios de mayor volumen) y retienen cuatro veces más tiempo que los fumadores de tabaco ⁽¹⁴⁾.

Función pulmonar

El estudio de Pletcher de 5115 adultos, longitudinal, que se desarrolló durante un período de 20 años encontró que el consumo acumulativo de marihuana ocasional y bajo, no se asoció con una reducción de la función pulmonar: volumen espiratorio forzado en primer segundo (VEF1) y capacidad vital forzada (CVF) ⁽¹⁵⁾.

En el estudio de Aldington, transversal de 339 adultos, el consumo de marihuana ajustado por tabaquismo tampoco se asoció con obstrucción de la vía aérea; y se observó incremento en la resistencia de la vía aérea y en la insuflación pulmonar ⁽¹⁶⁾.

Por otra parte no existieron diferencias significativas en la difusión de monóxido de carbono entre fumadores exclusivamente de marihuana y no fumadores ^(16,17).

Existiría también un aumento de la CVF en fumadores de marihuana ^(15,18) cuyo mecanismo se explicaría por un "stretching" del pulmón debido al patrón respiratorio de inhalación profunda y retenida ya comentado.

En la Tabla 2 se muestran diferentes estudios de consumo de marihuana y función pulmonar.

Autor, año, país	Tipo de estudio	Edad media de los fumadores	Consumo de marihuana	Poblaciones comparadas	Resultados
Moore 2005 Estados Unidos	transversal n=6728	35,8	10 días promedio de consumo en el último mes	FC vs NF	No diferencias significativas en VEF1/CVF
Aldington 2007 Nueva Zelanda	transversal n= 339	43,4	50 JA	FC vs NF	No diferencias significativas VEF1/CVF, CPT ni DLCO/VA
Hancox 2010 Nueva Zelanda	cohorte n=972 seguimiento durante 29 años	entre la edad de 17 a 32 años	≤ 1 JA: 67,5% > 1 JA: 32,5%	FC vs NF	Aumento de CPT (p=0,006). No diferencias significativas VEF1/CVF, ni DLCO/VA

Tabla 2: Consumo de marihuana y función pulmonar CPT capacidad pulmonar total, CVF capacidad vital forzada, DLCO difusión de monóxido de carbono, FC fumadores de cannabis, JA "joint" año, NF no fumadores, VA volumen alveolar, VEF1 volumen espiratorio forzado al primer segundo.

Bronquitis crónica

Se ha observado un aumento en la prevalencia de tos crónica, esputo, sibilancias ^(16, 19, 20) y disnea ⁽¹⁷⁾.

Fumar marihuana se asocia con síntomas de bronquitis crónica e inflamación de la vía aérea ⁽²¹⁾.

El consumo conjunto de tabaco y marihuana, aumenta el riesgo de alteraciones histopatológicas traqueo-bronquiales y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) ⁽²²⁾.

Los resultados de los estudios son variables cuando se analiza la evidencia en cuanto a si existen efectos aditivos entre consumo de tabaco y marihuana, sobre síntomas respiratorios

crónicos. Los estudios de Tashkin⁽²³⁾ de Los Angeles y de Aldington de Nueva Zelanda⁽¹⁶⁾ no encuentran efectos aditivos, mientras que los estudios de Bloom de Tucson⁽¹⁹⁾ y el estudio del grupo de Vancouver⁽²²⁾ plantean sinergia entre tabaco y marihuana.

Sin embargo el cese de consumo de marihuana en fumadores solamente de esta droga (y no tabaco), se ha asociado a la resolución de síntomas preexistentes de bronquitis crónica⁽²⁴⁾.

En la Tabla 3 se muestran diferentes estudios de consumo de marihuana y síntomas respiratorios.

Autor, año, país	Tipo de estudio	Edad media	Consumo de marihuana	Poblaciones comparadas	Resultados
Tashkin 1987 Estados Unidos	transversal n= 446	32,6 años	50,4 JA	FC+FCT vs NF	Aumento de prevalencia de tos crónica ($p<0,05$), de expectoración crónica ($p<0,05$), sibilancias ($p<0,05$) y episodios de bronquitis aguda ($p<0,05$)
Bloom 1987 Estados Unidos	transversal n=990	28,2 años	58,2 JA	FCT vs NF	Aumento de prevalencia de tos crónica ($p<0,005$), de expectoración crónica ($p<0,005$), sibilancias ($p<0,005$)
Taylor 2000 Nueva Zelanda	cohorte n=943 seguimiento 21 años	21 años	Sujetos con dependencia según DSM-III-R	FC vs NF	Aumento de prevalencia de sibilancias ($p<0,05$), disnea de esfuerzo ($p<0,05$)
Moore 2005 Estados Unidos	transversal n= 6728	35,8 años	10 días promedio de consumo en el último mes	FC vs NF	Aumento de prevalencia de tos crónica ($p<0,001$), de expectoración crónica ($p<0,0005$), sibilancias ($p<0,0001$) y episodios de bronquitis crónica ($p<0,02$)
Aldington 2007 Nueva Zelanda	transversal n=339	43,4 años	50 JA	FC vs NF	Asociación significativa entre marihuana y tos (OR=1,5; IC95%:1,1-2), disnea (OR=1,4; IC95%:1,1-1,7) sibilancias (OR=1,3;IC95%:1,0-1,6), bronquitis crónica (OR=2,0; IC95%: 1,4-2,7)
Tan 2009 Canadá	cohorte n=972 seguimiento 29 años	56,3 años	promedio de cigarrillos fumados en la vida entera EPOC: 208 NO EPOC: 80,5	FT vs NF FCT vs NF FC vs NF	Asociación significativa positiva entre consumo marihuana exclusivo y prevalencia de EPOC (OR=1,50;IC95%: 1,05-2,14) Asociación significativa positiva entre consumo marihuana y tabaco, y prevalencia de EPOC (OR=2,39;IC95%:1,58-3,62) No hay asociación significativa positiva entre consumo marihuana y prevalencia de EPOC (OR=0,62;IC95%: 0,31-1,27)
Tashkin 2012 Estados Unidos	cohorte n=299 seguimiento: 8,3-11,8 años	33,4 años	62 JA	FC al final de seguimiento vs NF	Aumento significativo de la prevalencia de tos ($p=0,04$), expectoración ($p=0,02$), sibilancias ($p=0,0003$) y bronquitis ($p=0,01$)

Tabla 3: Consumo de cannabis y síntomas respiratorios. DSM-III-R Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (1987), EPOC enfermedad pulmonar obstructiva crónica, FC fumadores de cannabis, FCT fumadores de cannabis y tabaco, JA "joint" año, NF no fumadores .

Infecciones respiratorias

Algunos autores plantean que existe un defecto en la actividad bactericida y fungicida de los macrófagos alveolares en los fumadores de marihuana, que podría explicarse por el efecto inmunosupresor del THC ⁽²⁵⁾.

Por otra parte el consumo regular de marihuana inhalada puede provocar inflamación de la vía aérea, injuria celular epitelial y daño de macrófagos alveolares; lo cual puede predisponer al desarrollo de infecciones respiratorias ^(26, 27).

En pacientes inmunocomprometidos fumar marihuana contaminada con esporas fúngicas predispone al desarrollo de infecciones pulmonares causadas por *aspergillus* ⁽²⁸⁾.

También se ha reportado casos de histoplasmosis pulmonar en fumadores de marihuana y tuberculosis pulmonar en aquellos que comparten pipas de marihuana vaporizada ⁽²⁹⁾.

Neumotórax

Se han reportado varios casos de fumadores de marihuana que presentaron neumotórax, neumomediastino ⁽³⁰⁾ enfermedad pulmonar bullosa ⁽³¹⁾; planteándose una posible asociación con el consumo. Sin embargo este vínculo no ha sido demostrado en estudios epidemiológicos. ⁽²⁵⁾

Cáncer broncopulmonar

El humo de la marihuana contiene tóxicos químicos en cifras similares o incluso mayores que los encontrados en el tabaco y por tanto se lo vincula como potencial carcinógeno del tracto respiratorio ^(32, 33).

La inflamación crónica y cambios de la vía aérea pre-cancerígenos en relación dosis dependiente así como el aumento de cáncer en la vía aérea han sido reportados. Sin embargo el vínculo específico entre fumar marihuana y cáncer de pulmón no ha sido probado ^(32,34). Algunos autores proponen que la asociación entre cáncer de pulmón y el consumo de marihuana es débil, debido a que la frecuencia y cantidad de consumo de cigarrillos de marihuana es habitualmente francamente menor que la de tabaco ⁽³⁵⁾.

Las limitaciones de los diferentes estudios incluyen el consumo conjunto de marihuana y tabaco en el mismo cigarrillo en la mayoría de los países ⁽³⁶⁾, así como muestras pequeñas, consumidores predominantemente jóvenes y la posibilidad de subestimar la prevalencia de consumo en reportes dada la ilegalidad de la droga ⁽³⁷⁾.

Conclusiones e Implicancias

Existen dificultades en realizar estudios de investigación sobre los efectos del consumo de marihuana en salud respiratoria debido a que:

- se trata de una droga que es ilegal en la mayoría de los países.
- hay problemas para cuantificar el consumo de marihuana.
- frecuentemente se fuma combinada con tabaco.

Fumar marihuana tiene potentes efectos sobre la mucosa bronquial y se asocia con inflamación de vía aérea y síntomas de bronquitis.

Se vincula a un incremento en las infecciones respiratorias.

No hay evidencia convincente que determine obstrucción de la vía aérea o enfisema. Se necesitan más estudios para discernir si fumar marihuana causa cáncer de pulmón.

Se sugiere interrogar siempre de rutina sobre el consumo de marihuana al realizar la historia clínica del paciente. Debe desaconsejarse su consumo recreativo.

Son necesarios estudios con muestras de población amplias y seguimiento a largo plazo.

Uruguay, dada la ley de legalización y regulación de consumo, tiene la responsabilidad y oportunidad de investigar los efectos del consumo en la salud.

Conflictos de interés

La autora declara no tener ningún conflicto de interés con respecto a este artículo.

Bibliografía

- 1- Uruguay. Ley 19.172: Marihuana y sus derivados: control y regulación del estado de la importación, producción, adquisición, almacenamiento, comercialización y distribución. Montevideo: IMPO, 2013.
- 2- Uruguay. Presidencia de la Republica. Junta Nacional de Drogas. Sexta Encuesta Nacional de Hogares sobre consumo de drogas. El consumo de marihuana [en línea]. Montevideo: JND; 2015 [consultado: setiembre 2016] Disponible en: https://medios.presidencia.gub.uy/tav_portal/2015/noticias/NO_Q202/encuesta.pdf
- 3- Rodríguez-Reyes Y, Pérez-Padilla R. Efectos de la marihuana en el sistema respiratorio. *Neumol Cir Torax*, 2013; 72(3): 194-196.
- 4- Villatoro-Velazquez JA, Medina-Mora ME, Fleiz-Bautista C, et al. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz; Instituto Nacional de Salud Pública; Secretaría de Salud. Encuesta Nacional de Adicciones 2011: Reporte de Drogas. Mexico: INPRFM; 2012.
- 5- Hoffmann D, Brunnemann DK, Gorl GB, Wynder EL. On the carcinogenicity of marijuana smoke. *Recent Adv Phytochem* 1975; 9:63-81.
- 6- Novotny M, Merli F, Weisler D, Fenci M, Saeed T. Fractionation and capillary gas chromatographic mass spectrometric characterization of neutral components in marijuana and tobacco smoke concentrates. *J Chromatogr A* 1982; 238:141-150.
- 7- Tashkin DP, Shapiro BJ, Frank IM. Acute pulmonary physiologic effects of smoked marijuana and oral delta 9 tetrahydrocannabinol in healthy young men. *N Engl J Med* 1973; 289:336-341.
- 8- Vachon L, Fitzgerald, Solliday NH, Gould IA, Gaensler EA. Single dose effect of marijuana smoke: bronchial dynamics and respiratory center sensitivity in normal subjects. *N Engl J Med* 1973; 288:985-989.
- 9- Tashkin DP, Shapiro BJ, Frank IM. Acute effects of smoked marijuana and oral delta 9-tetrahydrocannabinol on specific airway conductance in asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1974; 109:420-428.
- 10- Grinspoon L. Marijuana. *Sci Am* 1969; 221:17-25.
- 11- Leggett T. United Nations Office on Drugs and Crime. A review of the world cannabis situation. *Bull Narc* 2006; 58:1-155.
- 12- Tetrault JM, Crothers K, Moore BA, Methra R, Concato J, Fiellin DA. Effects of marijuana smoking on pulmonary function and respiratory complications: a systematic review. *Arch Intern Med* 2007; 167:221-228.
- 13- King LA, Carpentier C, Griffiths P. An overview of cannabis potency in Europe. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, EMCDDA project group, Lisbon: Luxembourg: EMCDDA; 2004.
- 14- Wu TC, Tashkin DP, Djahed B, Rose JE. Pulmonary hazards of smoking marijuana as compared with tobacco. *N Engl J Med* 1988; 318: 347-351.
- 15- Pletcher MJ, Vittinghoff E, Kalhan R, Richman J, Safford M, Sidney S, et al. Association between marijuana exposure and pulmonary function over 20 years. *JAMA* 2012; 307(2): 173-81.
- 16- Aldington S, Williams M, Nowitz M, Weatherall M, Pritchard A, McNaughton A, et al. Effects of cannabis pulmonary structure, function and symptoms. *Thorax* 2007; 62: 1058-1063.
- 17- Taylor DR, Poulton R, Moffitt TE, Ramankutty P, Sears MR. The respiratory effects of cannabis dependence in young adults. *Addiction* 2000; 95:1669-1677.
- 18- Hancox RJ, Poulton R, Ely M, Welch D, Taylor DR, et al. Effects of cannabis on lung function: a population-based cohort study. *Eur Resp J* 2010; 35:42-47.
- 19- Bloom JW, Kaltenbom WT, Paoletti P, Camill A, Lebowitz MD. Respiratory effects of non-tobacco cigarettes. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987; 295:1516-1518.
- 20- Moore BA, Augustson EM, Moser RP, Budney AJ. Respiratory effects of marijuana and tobacco use in US sample. *J Gen Intern Med* 2004; 20:33-37.
- 21- Joshi M, Joshi A, Bartter T. Marijuana and lung disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2014; 20(2): 173-9.

- 22- Tan WC, Lo C, Jong A, Xing L, Fitzgerald MJ, Vollmer WM, et al. Vancouver Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) Research Group. Marijuana and chronic obstructive lung disease: a population-based study. *CMAJ* 2009; 180(8): 814-20.
- 23- Tashkin DP, Coulson AH, Clark VA, Simmons M, Bourque LBm, Duann S, et al. Respiratory symptoms and lung function in habitual heavy smokers of marijuana alone, smokers of marijuana and tobacco, smokers of tobacco alone, and no smokers. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:209-216.
- 24- Tashkin DP, Simmons M, Tseng C-H. Impact of changes in regular use of marijuana and/or tobacco on chronic bronchitis. *COPD* 2012; 9:367-374.
- 25- Tashkin DP. Effects of marijuana smoking on the lung. *Ann Am Thorac Soc*. 2013; 10 (3): 239-47.
- 26- Greydanus D, Hawver E, Greydanus M, Merrick J. *Frontiers in Public Health*. *Front Public Health*. 2013 Oct 10;1:42. doi: 10.3389/fpubh.2013.00042.
- 27- Tashkin DP. Airway effects of marijuana, cocaine, and other inhaled illicit agents. *Curr Opin Pulm Med* 2001;7 (2): 43-61.
- 28- Tashkin DP, Baldwin GC, Sarafian T, Dubinett S, Roth MD. Respiratory and immunologic consequences of marijuana smoking. *J Clin Pharmacol*. 2002; 42(11 Suppl):71S-81S.
- 29- Pfeifer AK, Lange P. Pulmonary consequences of marijuana smoking. *Ugeskr Laeger* 2006; 168(18): 1743-6.
- 30- Goodyear K, Laws D, Turner J. Bilateral spontaneous pneumothorax in a cannabis smoker. *J R Soc Med* 2004; 97: 435-436.
- 31- Hil WS, Tam JDC, Thompson BR, Naughton MT. Bullous lung disease due to marijuana. *Respirology* 2008; 13:122-127.
- 32- Howden ML, Naughton MT. Pulmonary effects of marijuana inhalation. *Expert Rev Resp Med* 2011; 5(1): 87-92.
- 33- Mallaret M, Dal Bo-Roher D, Dematteis M. Adverse effects of marijuana. *Rev Prat* 2005; 55(1): 41-9.
- 34- Lee MH, Hancox RJ. Effects of smoking cannabis on lung function. *Expert Rev Resp Med* 2011; 5(4): 537-46.
- 35- Van Hoozen B, Cross C. Marijuana: Respiratory tract effects. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology* 1997; (15): 243-269.
- 36- Douglas I, Albertson T, Folan P, Hanania N, Tashkin D et al. Implications of marijuana decriminalization on the Practice of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine. *Annals ATS* 2015; 12 (11): 1701-1709.
- 37- Joshi M, Joshi A, Bartter T. Marijuana and lung diseases. *Curr Opin Pulm Med* 2014; 20:173-179.

Revisión

Pseudotumor Cerebral

Cerebral Pseudotumor

Dr. Andrés Gaye Saavedra
Profesor Adjunto Neurología

RESUMEN

Introducción: El pseudotumor cerebral (PC) es una entidad poco frecuente pero su prevalencia aumenta en mujeres jóvenes con obesidad. Su evolución natural puede determinar ceguera irreversible. En este artículo se realiza una exhaustiva revisión acerca del tema. **Metodología:** Revisión narrativa de la literatura hasta el momento actual. El motor de búsqueda fue Pubmed y las palabras clave: pseudo tumor cerebri, intracranial idiopathic hypertension and benign intracranial hypertension. **Revisión:** Los síntomas clínicos más frecuentes son la cefalea y los fenómenos visuales, siendo el hallazgo clave al examen el edema de papila bilateral aislado. La imagenología cerebral y el análisis del LCR permiten excluir causas secundarias. La mayoría de los pacientes responden al tratamiento higiénico-dietético-medicamentoso, pero en algunas ocasiones se debe recurrir a cirugía para evitar la ceguera. El seguimiento conjunto con el oftalmólogo es fundamental para asegurar la buena evolución de los pacientes.

Palabras Clave: Pseudotumor Cerebral, Hipertensión Intracraneana Idiopática, Obesidad.

ABSTRACT

Introduction: Cerebral pseudotumor is an unfrequent entity but its prevalence increases in young obese women. Its natural evolution can lead to irreversible blindness. In this article an exhaustive review on the subject is made. **Methodology:** Narrative review of the literature up to the present time. The search was done in Pubmed and the keywords were: pseudotumor cerebri, intracranial idiopathic hypertension and benign intracranial hypertension. **Review:** The most common clinical symptoms are headache and visual phenomena. Isolated bilateral papilledema usually lead to the diagnosis. Cerebral Imaging and CSF analysis exclude secondary causes. Most patients respond to hygienic-dietary-drug treatment, but sometimes surgery is needed to avoid blindness. A correct follow-up along with the ophthalmologist is essential to ensure the good outcome of patients.

Key Words: Pseudotumor Cerebri, Idiopathic Intracranial Hypertension, Obesity.

Recibido: 21/9/16 - **Aceptado:** 16/11/16

Departamento e Institución responsables: Cátedra de Neurología. Instituto de Neurología. Dr. Américo Ricaldoni. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Montevideo – Uruguay.

Correspondencia: Dr. Andrés Gaye Saavedra. Instituto de Neurología. Hospital de Clínicas. Av. Italia s/n. Piso 2. Hospital de Clínicas. Montevideo-Uruguay. E-mail: gayeandres@hotmail.com

Introducción

La entidad Pseudotumor Cerebral (PC) se describió inicialmente por Henry Quincke a finales del siglo XIX.

Conceptualmente se trata de un cuadro de hipertensión intracraneana (HIC) sin causa demostrable (hidrocefalia, procesos tumorales intracraneales, trombosis venosa, meningitis crónica u otras)

Desde la descripción original ha generado controversias, que comienzan desde el cuestionamiento del nombre de la entidad y que alcanzan hasta su tratamiento, pasando también por aspectos clínicos y diagnósticos, algunos de ellos aún no resueltos.

Se trata de una entidad globalmente poco frecuente pero que en ciertos subgrupos tiene una prevalencia bastante más elevada. Su gravedad está dada por la afectación de la función visual, que en casos extremos puede llevar a la ceguera.

En la presente revisión analizamos aspectos epidemiológicos, clínicos, diagnósticos, terapéuticos y evolutivos así como perspectivas futuras del abordaje de la enfermedad en base a la literatura actual disponible.

Metodología

Se trata de una revisión del tema mediante el análisis narrativo de la literatura disponible hasta el momento actual. El motor de búsqueda utilizado fue Pubmed y las palabras claves fueron: pseudotumor cerebri, intracranial idiopathic hypertension y benign intracranial hypertension.

Aspectos históricos y de nomenclatura

La descripción inicial de esta patología fue realizada por Quincke en los finales del siglo XIX. En aquel momento se le denominó Meningitis Serosa, y se refería a un cuadro de HIC sin hidrocefalia ni lesión ocupante de espacio.

El nombre de Pseudotumor Cerebral (PC) se comienza a manejar en 1904 por None y se debe a la similitud del cuadro clínico de los procesos expansivos intracraneales en zonas no elocuentes desde el punto de vista de focalidad neurológica.

Dicha denominación ha generado debate, proponiéndose cambios: Hipertensión intracraneana benigna, Hipertensión intracraneana idiopática, etc. Cada una de ellas tiene sus detractores (no sería benigna pues puede llevar a la ceguera y el hecho de que no haya una lesión ocupante de espacio -LOE- o hidrocefalia-HCF- no quiere decir que sea idiopática, ej.: Insuficiencia cardíaca derecha).

En el año 2013 Friedmann propone la denominación de Síndrome de Pseudotumor Cerebral, abarcando así a una serie de condiciones que abarcan a la HIC realmente idiopática y a la HIC secundaria a patologías neuro y extraneurológicas así como a fármacos que pueden causar el síndrome.

Más allá de la denominación, queda claro que desde el punto de vista conceptual, se trata de un cuadro de HIC sin una causa evidente obvia (LOE, HCF o trombosis venosa cerebral -TVC-), pudiendo ser realmente idiopática o secundaria a patologías más sutiles que pueden generarlo y que se analizarán luego (ej.: fármacos, aumento de la presión venosa o de cavidades cardíacas derechas).

Aspectos epidemiológicos

La incidencia anual global de la enfermedad es de 0,9/100.000 hab/año.

En el subgrupo de mujeres de entre 15 y 44 años, es de 3,5/100.000 hab/año

Si se toma en cuenta las personas más expuestas a la enfermedad (mujeres de 20-40 años con obesidad), la incidencia trepa a 19/100.000 hab/ año⁽¹⁾.

Se conocen factores de riesgo para la aparición de la enfermedad:

- Edad (15-30 años)
- Sexo femenino
- IMC > a 25 kg/m²
- Aumento ponderal reciente
- Síndrome de Ovario poliquístico
- Tabaquismo

Los tres primeros son los más fuertemente asociados, y su ausencia debe hacer sospechar una causa secundaria y no idiopática del cuadro ⁽²⁾.

Cuadro clínico

Cefalea: Se presenta en la casi totalidad de los pacientes. Sin embargo, sus características no son específicas de la enfermedad, describiéndose cuadros más similares a una cefalea de tipo tensional y otros más migrañosos ⁽³⁾.

Algunos aspectos, como la cefalea tusígena pueden hacer sospechar una HIC, pero otras enfermedades, como la malformación de Chiari, también la pueden generar.

Un inicio reciente de un cuadro de cefalea en un paciente que no la padecía, debe hacer sospechar HIC, siendo una de sus causas posibles el PC. Lo más habitual es que al momento del diagnóstico de PC, la cefalea tenga una evolución del rango de pocos meses desde el inicio.

La asociación de la cefalea con otros elementos de HIC puede suceder pero no es la regla (foto o acuso fobia, fosfenos, acufenos) ⁽⁴⁾.

La presencia de tinnitus pulsátil en sincronía con el pulso arterial, es medianamente específico pero poco sensible para el diagnóstico ⁽⁴⁾.

Edema de Papila: Está presente en más del 90% de los casos y suele ser el hallazgo del examen físico que conduce al diagnóstico de la enfermedad ⁽⁵⁾. Se trata de un edema de papila por HIC, por lo que suele presentarse con borramiento de los bordes papilares, ingurgitación y pérdida del latido venoso. En los casos severos, el edema es franco y pueden aparecer hemorragias y exudados peri papilares ⁽⁵⁾.

La afectación de la agudeza visual en etapas muy tempranas es poco frecuente y ayuda a diferenciar el cuadro de una neuritis óptica prebulbar. La observación de la retina debe despistar la retinitis, que excluye el diagnóstico de PC. Por lo antedicho, el diagnóstico diferencial de edema de papila por HIC con el de neuritis óptica y retinitis es clínico.

Conviene documentar el edema de papila mediante fotografía de la fundoscopia para tener un parámetro evolutivo objetivo.

Otras alteraciones visuales: Son frecuentes los episodios de obnubilación visual transitoria o eclipses visuales, que duran segundos-minutos y pueden vincularse a cambios de posición corporal, con picos de HIC en ese momento ⁽⁵⁾.

Las alteraciones del campo visual son frecuentes en la campimetría computarizada incluso en etapas precoces, siendo los más frecuentes los escotomas ceco-centrales (por aumento de la mancha ciega) y las cuadrantanopsias inferiores. En casos evolucionados se puede observar una disminución concéntrica del campo al examen por confrontación ⁽⁶⁾.

La disminución de la agudeza visual es un hecho tardío e infrecuente en casos de diagnóstico y tratamiento adecuados. Sin embargo, en casos librados a la evolución natural, la ceguera puede suceder hasta en 25% de los casos ⁽⁶⁾.

Alteraciones de nervios craneales: La afectación oculomotora es frecuente y se da por compromiso del VI par craneal, no por una lesión focal sino difusa del nervio y es secundaria a la HIC. Se trata de una diplopía binocular, horizontal pura, y que empeora en la visión alejada (típica de VI par).

El compromiso de otros nervios craneales (VII, VI, III en orden de frecuencia) es excepcional y debe hacer sospechar diagnósticos diferenciales (infiltración leptomeníngea neoplásica, etc.), sin embargo existen casos documentados de PC con afectación de los mismos.

Alteraciones incompatibles con el diagnóstico: Ciertos síntomas o signos evocan fuertemente una causa secundaria de HIC, como son: compromiso de conciencia, síndrome focal neurológico (excepto los nervios craneales descritos), crisis epilépticas y fiebre.

Diagnóstico

Ante un cuadro clínico compatible, se debe poner en marcha estudio paraclínico destinado a confirmar la HIC y excluir causas secundarias de la misma

Los criterios diagnósticos originales son los de Dandy, y los más actualizados los de Friedmann en 2013 ⁽⁷⁾. Tabla 1.

1. Confirmación de HIC

El estándar de oro para demostrar HIC en esta enfermedad es la punción lumbar con raquimanometría. Se postula un punto de corte de 20 cm de H₂O y 25 cm de H₂O en no obesos y obesos respectivamente. Se debe utilizar un raquimanómetro de Claude para la medición fiable, intentando evitar los métodos artesanales de medición.

Se recomienda realizar la punción lumbar con el paciente en decúbito lateral. Si se realiza en posición sentado, se debe restar la altura desde el sitio de la PL a la aurícula derecha, pero aun así la presión intraabdominal puede ser mayor que estando acostado.

Una vez que viene líquido cefalorraquídeo (LCR) por el catéter espinal, se debe conectar el manómetro (no extraer el LCR para muestras antes). Se debe esperar a que se estabilice la medición. Para comprobar que se está correctamente posicionado se puede hacer toser y respirar hondo al paciente, así la presión aumentará y disminuirá respectivamente. La presión que se toma en cuenta es la basal (sin valsalva ni respiración profunda).

Luego de medir la presión, se toman las muestras del LCR pues este es normal en la entidad. Se sugiere extraer muestras para citoquímico y análisis de neurosífilis (VDRL, TPHA e índices en LCR, salvo TPHA o FTA negativo en sangre previos, en cuyo caso pueden obviarse estas muestras).

El citoquímico debe ser normal para ser compatible con el diagnóstico (Es habitual en la enfermedad una tendencia a la hipo proteinorraquia)

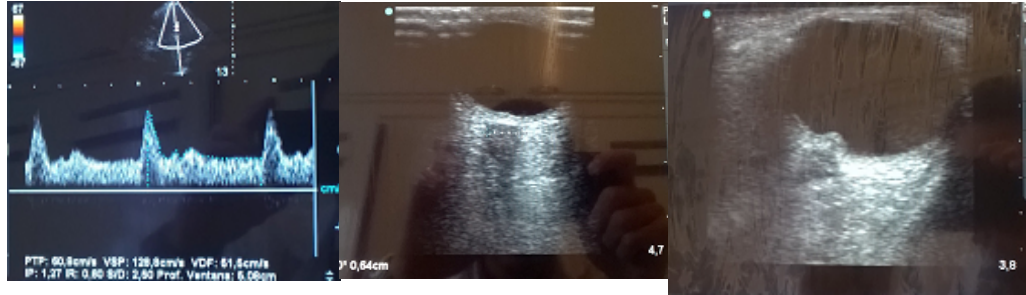
No se recomienda la extracción terapéutica de LCR (como se realiza en la hidrocefalia crónica del adulto) pues no hay un aumento real del mismo y se ha demostrado que la presión intracraneana vuelve al valor basal en horas. Además, paradójicamente estos pacientes presentan con frecuencia síntoma de hipotensión intracraneana post PL.

La normalidad de la presión de apertura del LCR no invalida el diagnóstico si el cuadro clínico es muy evocador, ya que existen variaciones de las ondas de presión del LCR y se puede estar realizando la PL en un valle. En ese caso, se debería considerar la repetición de la PL. Ante esta situación es importante apoyarse en signos típicos de la RNM que se ven en esta patología y se comentan más adelante.

Valoración no invasiva de la HIC: En los últimos años, la neurosonología se ha desarrollado, logrando una estimación no invasiva de la PIC con bastante reproducibilidad ⁽⁸⁾.

Los parámetros más sensibles son el índice de pulsatilidad arterial en el doppler transcraneal (mayor a 1) y el aumento del grosor de la vaina del nervio óptico en la ecografía del mismo, pudiéndose en dicha secuencia medir el grado de protrusión papilar (Figura 1). Los parámetros mencionados aumentan su fiabilidad si se utilizan en forma combinada ⁽⁹⁾.

Figura 1: Estudio de ecodoppler transcraneano y ecografía de nervio óptico de una paciente conseudotumor cerebral. De izquierda a derecha se aprecia el aumento del IP (1,27 [N: 0,6-1]) de la arteria cerebral media; aumento del diámetro de la vaina del NO (6,4mm [N: hasta 5,5]); y una protrusión papilar exagerada que traduce el edema de la cabeza del NO.

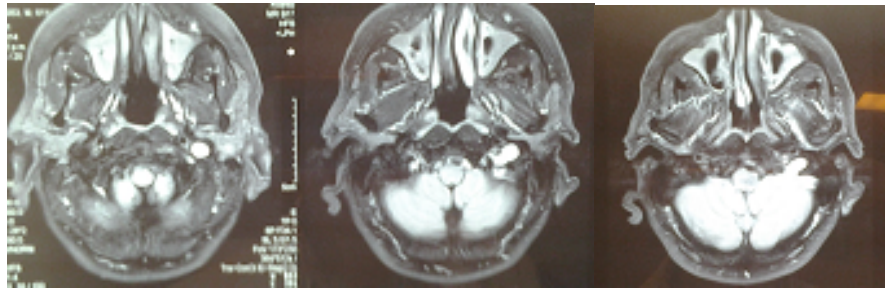


El rol principal de la neurosonología en la actualidad no es tanto en el diagnóstico inicial, sino como adyuvante en el seguimiento evolutivo, logrando evitar en muchos pacientes punciones lumbares repetidas para medición de presión intracraneana (PIC) ⁽¹⁰⁾.

2. Exclusión de causas secundarias

Resonancia Magnética de Cerebro (RNM): Es el estudio de elección para la valoración parenquimatosa ⁽¹¹⁾. Descarta procesos expansivos intracraneanos con total certeza (incluso aquellos que pueden pasar desapercibidos por la tomografía de cráneo). Valora el sector ventricular para despistar hidrocefalia y mediante las secuencias convencionales, combinadas con la Angio RNM en tiempo venoso descarta la presencia de trombosis venosa cerebral (TVC) con elevadísima certeza (Figura 2). Como se describió, descarta los principales diagnósticos diferenciales vinculados a causas estructurales.

Figura 2: Imágenes de RNM de una paciente en la que inicialmente se sospechó una hipertensión intracraneana idiopática, con tomografía de cráneo normal, pero su RNM evidencia una trombosis de la vena yugular izquierda.



La RNM puede además valorar la presencia de signos imagenológicos que típicamente aparecen en la HII como ser:

- Aplanamiento antero posterior de los globos oculares
- Aumento del diámetro de la vaina del nervio óptico (NO)
- Aumento del LCR alrededor del NO
- Silla turca vacía
- Disminución del tamaño ventricular

1. Required for diagnosis of pseudotumor cerebri syndrome*
A. Papilledema
B. Normal neurologic examination except for cranial nerve abnormalities
C. Neuroimaging: Normal brain parenchyma without evidence of hydrocephalus, mass, or structural lesion and no abnormal meningeal enhancement on MRI, with and without gadolinium, for typical patients (female and obese), and MRI, with and without gadolinium, and magnetic resonance venography for others; if MRI is unavailable or contraindicated, contrast-enhanced CT may be used
D. Normal CSF composition
E. Elevated lumbar puncture opening pressure (≥ 250 mm CSF in adults and ≥ 280 mm CSF in children [250 mm CSF if the child is not sedated and not obese]) in a properly performed lumbar puncture
2. Diagnosis of pseudotumor cerebri syndrome without papilledema
In the absence of papilledema, a diagnosis of pseudotumor cerebri syndrome can be made if B-E from above are satisfied, and in addition the patient has a unilateral or bilateral abducens nerve palsy
In the absence of papilledema or sixth nerve palsy, a diagnosis of pseudotumor cerebri syndrome can be suggested but not made if B-E from above are satisfied, and in addition at least 3 of the following neuroimaging criteria are satisfied:
i. Empty sella
ii. Flattening of the posterior aspect of the globe
iii. Distention of the perioptic subarachnoid space with or without a tortuous optic nerve
iv. Transverse venous sinus stenosis

*A diagnosis of pseudotumor cerebri syndrome is definite if the patient fulfills criteria A-E. The diagnosis is considered probable if criteria A-D are met but the measured CSF pressure is lower than specified for a definite diagnosis.

Tabla 1: Criterios de Friedmann (2013) para diagnóstico de pseudotumor cerebral. Tomado de "Revised diagnostic criteria for the pseudotumor cerebri syndrome in adults and children Friedman D, MPH Liu G, Digre K, Neurology 81(24), 2013: 1159-1163)

Estos signos son frecuentes si se buscan específicamente y pueden apoyar el diagnóstico ante presiones de apertura de LCR límites que generen dudas en el diagnóstico ⁽¹⁾.

Tomografía de Cráneo (TC): Es inferior a la RNM para descartar procesos expansivos pequeños. Valora con aceptable sensibilidad la presencia de hidrocefalia. La Angio TC con tiempo venoso tiene un aceptable rendimiento para despistar TVC.

Por las razones antedichas, la RNM con Angio RNM es superior a la TAC con Angio TC. Solamente en casos de contraindicación para RNM es aceptable la evaluación parenquimatosa con TAC ⁽¹⁾.

Angiografía digital: Ante un paciente con factores de riesgo y cuadro clínico típicos (ej.: mujer joven, obesa con cefalea y edema de papila aislado bilateral, con resto del examen normal), la angiografía digital con tiempo venoso no es imprescindible para descartar TVC, siendo la RNM con Angio suficiente para ese fin.

Si el paciente presenta atipias o "banderas rojas" que evoquen una TVC (trastorno de conciencia, crisis epilépticas, alteraciones al examen que excedan la afección de pares craneanos, etc.), está justificada la realización de esta técnica con el fin de excluir o confirmar con certeza dicho diagnóstico (es el gold standard para este diagnóstico).

Otra utilidad de esta técnica es ante dudas en la Angio RNM acerca si ciertas asimetrías de los senos venosos (sobre todo los transversos) son congénitas (hecho frecuente) o secundarias a trombosis parcial o estenosis de los mismos. En estos casos la angiografía será concluyente.

Paraclínica sanguínea: Existen estudios que indiscutiblemente se deben realizar como valoración general, en vistas a una punción lumbar y para despistar algunas causas de HIC secundarias.

Hemograma. Valora el número de plaquetas en un paciente que se va a someter a una punción lumbar. Es importante la presencia de anemia microcítica hipocrómica pues se ha descrito que puede generar o precipitar el cuadro ⁽⁷⁾.

Azoemia, creatininemia e ionograma. Recordar que uno de los pilares del tratamiento es la acetazolamida, que se debe utilizar con precaución ante alteraciones de estos parámetros, sobre todo la hipopotasemia. De todas formas, suele ser normal en esta franja etaria de pacientes.

Glicemia. La cual puede estar elevada en diferentes grados en pacientes con aumento del IMC.

Perfil tiroideo. Ya que está descrito que el hipotiroidismo puede generar o precipitar el cuadro ⁽⁷⁾.

La extensión de la paraclínica más allá de lo antedicho en búsqueda de patología protrombótica o autoinmune así como extender la valoración endocrinológica, debería adecuarse a la situación clínica de cada paciente y no solicitarse en forma rutinaria. Por ejemplo, existe acuerdo que la búsqueda de un síndrome protrombótico se realizará ante la presencia demostrada de TVC, mientras que es controversial si se debe realizar a un paciente con un cuadro típico y con imagen venosa normal, tendiéndose en este último caso a no realizarse.

Valoración oftalmológica: Es obligada la consulta y el seguimiento con estudio de la agudeza visual, campo visual computarizado y fondo de ojo (preferentemente con registro fotográfico) realizado por oftalmólogo.

Las alteraciones más frecuentemente halladas en ellos fueron descritas más arriba.

Estos mismos exámenes deben realizarse en el seguimiento con una periodicidad variable según el cuadro del paciente. Se requiere una interrelación muy importante con el oftalmólogo para el seguimiento de estos pacientes.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento es la disminución de la HIC con el principal fin de evitar el compromiso irreversible de la función visual. Además suele mejorar la cefalea y los otros síntomas asociados a la patología.

La gran mayoría de los pacientes mejoran con tratamiento médico, sin embargo un pequeño subgrupo requiere tratamientos neuroquirúrgicos para aliviar la HIC o la presión alrededor del nervio óptico. La utilización de procedimientos de neurorradiología intervencionista es controversial en la actualidad y su grado de evidencia es bajo.

En caso de encontrarse una causa secundaria del trastorno, si bien en ocasiones se requieren las medidas generales de tratamiento, el principal gesto terapéutico debe ser tratar o eliminar dicha causa (ej.: suspensión de fármacos causantes, etc.).

Tratamiento médico

Debe aplicarse a la totalidad de los pacientes independientemente de si además requieren tratamientos invasivos.

El pilar fundamental en el tratamiento de la enfermedad es lograr un descenso ponderal significativo. Aún reducciones no tan importantes del peso corporal pueden lograr descensos significativos en la presión intracraneana. Muchos pacientes que adelgazan, logran controlar e incluso hacer desaparecer la enfermedad, permitiendo reducir o suspender el tratamiento medicamentoso.

Existen reportes de cirugía bariátrica en pacientes refractarios a todo tipo de tratamientos en quienes la consecuencia de su enfermedad hubiese sido la ceguera de no mediar esta intervención^(12,13).

Dada la complejidad de lograr un descenso de peso duradero, es aconsejable la consulta con nutricionista para lograr cambiar los hábitos alimenticios.

Desde el punto de vista farmacológico la acetazolamida, cuyo efecto principal es la inhibición de la anhidrasa carbónica, ha demostrado en ensayos clínicos^(14, 15), disminuir el grado de compromiso visual en los pacientes. Es además, el medicamento más utilizado en esta patología. La inhibición de la enzima mencionada genera un descenso en la producción de LCR con la consecuente reducción de la PIC, por lo que además del efecto protector de la vía visual, suele generar una mejoría sintomática.

Se sugiere el inicio a dosis bajas (250-500 mg/día) e ir aumentando según la tolerancia del paciente. La dosis objetivo es la adecuada para lograr la mejoría clínica y de los exámenes paraclínicos oftalmológicos (sobre todo el campo visual computarizado), lo que se logra habitualmente con alrededor de 1000 mg/día repartida en 2-3 veces en el día. En ocasiones se puede necesitar dosis mayores, comunicándose reportes de hasta 2000 mg/día.

Debe tenerse en cuenta los efectos adversos de dicho medicamento, algunos banales pero en ocasiones molestos como las parestesias de extremidades, la disgeusia sobre todo para bebidas carbonatadas, gastritis, vómitos etc. Este medicamento puede generar alteraciones del medio interno, fundamentalmente hipopotasemia y acidosis metabólica, sin embargo, a las

dosis usuales no suelen tener trascendencia clínica. Es prudente el control con ionograma, mientras que las gasometrías repetidas no suelen ser necesarias.

El topiramato posee una acción inhibitoria algo más débil de la anhidrasa carbónica y dado su efecto anorexígeno (que puede ayudar al descenso ponderal), puede ser utilizado en conjunto con la acetazolamida, en el tratamiento ⁽¹⁶⁾. Puede potenciar las parestesias de la acetazolamida y no debería indicarse en pacientes con litiasis urinaria o glaucoma. Si bien se suele iniciar a 25-50 mg día, es habitual que la dosis que genere un efecto anorexígeno sea aquella más cercana a los 100mg.

Debe tenerse en cuenta que en algunos pacientes, incluso jóvenes, se produce un compromiso cognitivo reversible pero significativo que obliga a la suspensión del fármaco.

Ante casos refractarios o contraindicación de los fármacos mencionados, el uso o la asociación de furosemide ha sido descrita y puede tener utilidad. La posología debe adaptarse a la situación clínica del paciente iniciándose con dosis bajas (10-20mg día). Este fármaco puede generar alteraciones iónicas clínicamente significativas por lo que la situación del medio interno se debe monitorizar.

El uso de corticoides es controversial ya que los mismos pueden incluso generar un cuadro de pseudotumor cerebral. El consenso general es el de no utilizarlos rutinariamente y algunos autores los administran en casos de progresión severa y rápida como terapia puente a procedimientos invasivos.

Tratamiento Quirúrgico

Existe un subgrupo pequeño de pacientes en los que el tratamiento comentado es inefectivo o logra un efecto sub máximo en los cuales se requieren procedimientos quirúrgicos para evitar la afectación visual irreversible.

Existen dos tipos de tratamientos: derivación de LCR y la fenestración de la vaina del nervio óptico ^(15,17).

Cuando existe un compromiso visual predominante, con pocos o ningún síntoma de HIC, la segunda opción sería la de elección. Sin embargo, la experiencia nacional en este tratamiento es muy limitada.

Cuando al compromiso visual refractario se le suman síntomas de HIC, los procedimientos de derivación son más adecuados. Las derivaciones ventrículo-peritoneales en estos pacientes son complicadas por el tamaño ventricular pequeño y las lumbo-peritoneales si bien son más sencillas técnicamente, poseen más complicaciones (infecciones, lesiones radiculares, descolocación del dispositivo, etc.). Será resorte del neurocirujano decidir cuál técnica utilizará.

Se ha reportado la colocación estereotáxica del catéter de derivación ventrículo-peritoneal para sortear la dificultad del tamaño ventricular ⁽¹⁸⁾.

Existen autores que proponen que en pacientes con PC y estenosis de los senos venosos transversos del encéfalo, su dilatación mediante stents puede generar una disminución de la PIC ⁽¹⁹⁾.

No existe alto nivel de evidencia para ello y se debe ser cauto al interpretar las imágenes de los senos transversos ya que es muy habitual que sean fisiológicamente asimétricos. Pero además, se ha observado que la propia HIC puede ser la causa de la disminución de calibre de los mismos ya que al aliviarse la primera, desaparecen los senos vuelven a su tamaño normal. Aún ante una estenosis segura de los senos venosos, la evidencia disponible es contradictoria ⁽²⁰⁾.

Seguimiento

Una vez diagnosticada la patología e instaurado el tratamiento, se debe hacer un seguimiento estrecho del paciente por la potencialidad de progresión del compromiso visual.

La evaluación debe ser clínico-paraclínica.

Desde el punto de vista clínico interesa la evolución de los síntomas y la aparición de efectos adversos de los fármacos. Es fundamental el examen de fondo de ojo en la consulta, sin embargo es muy frecuente que se produzca una mejoría clínica y visual ⁽⁴⁾ pero que la mejoría del fondo de ojo sea retardada.

Se debe pesar al paciente y calcular la evolución del IMC.

Es fundamental el manejo conjunto de estos pacientes con el oftalmólogo ya que él puede realizar una evaluación clínica detallada y más objetiva de los parámetros visuales y aplicar el examen paraclínico fundamental que es el campo visual computarizado. Este es el examen paraclínico más sensible para detectar cambios (tanto en más como en menos) en la afectación de la vía visual en esta patología. La periodicidad de su aplicación depende de la situación de cada paciente, pero al inicio se deben hacer consultas y evaluaciones oftalmológicas frecuentes, al menos hasta observar que la evolución del enfermo sea indiscutiblemente a la mejoría. Posteriormente, ante evoluciones satisfactorias, estas evaluaciones se pueden ir espaciando.

La necesidad de repetición de la raquimanometría no está protocolizada. Ante un cuadro con innegable mejoría clínica neuro-oftalmológica, esta puede obviarse. Sin embargo ante evolución tórpida o que empeora, debe repetirse para comprobar que se mantiene o empeora la HIC en vistas a cambiar la estrategia de tratamiento.

La neurosonología tiene un rol creciente en el seguimiento de esta y otras patologías que cursan con HIC pues permite evaluar de forma no invasiva, segura y repetida al paciente. Los hallazgos ecográficos de la papila, vaina de nervio óptico e IP suelen mejorar con la disminución de la PIC, incluso en algunos casos en forma inmediata luego de la PL inicial. Sin embargo es importante que esa mejoría se mantenga en el tiempo para preservar la vía visual.

Bibliografía

- 1- Durcan FJ, Corbett JJ, Wall M. The incidence of pseudotumor cerebri. Population studies in Iowa and Louisiana. *Arch Neurol.* 1988 ;45(8):875-7.
- 2- Julayanont P, Karukote A, Ruthirago D, Panikkath D, Panikkath R. Idiopathic intracranial hypertension: ongoing clinical challenges and future prospects. *J Pain Res.* 2016 19;(9) :87-99.
- 3- Markey K, Mollan S, Jensen R, Sinclair A. Understanding idiopathic intracranial hypertension: mechanisms, management, and future directions. *Lancet Neurol.* 2016 ;15(1):78-91.
- 4- Skau M, Sander B, Milea D, Jensen R. Disease activity in idiopathic intracranial hypertension: a 3-month follow-up study. *J Neurol.* 2011;258(2):277-83.
- 5- Unsöld R. Ophthalmological symptoms of idiopathic intracranial hypertension: Importance for diagnosis and clinical course [Article in German]. *Ophthalmologe.* 2015;112(10):808-13. DOI: 10.1007/s00347-015-0137-0
- 6- Keltner J, Johnson C, Cello K, Wall ; NORDIC Idiopathic Intracranial Hypertension Study Group. Baseline visual field findings in the Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial (IIHTT). *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014 29;55(5):3200-7.
- 7- Friedman D, Diger K, Liu G. Revised diagnostic criteria for the pseudotumor cerebri syndrome in adults and children. *Neurology* 2013 81;(24): 1159 1163.
- 8- Shuper A, Snir M, Barash D, Yassur Y, Mimouni M. Ultrasonography of the optic nerves: clinical application in children with pseudotumor cerebri. *J Pediatr.* 1997; 131(5):734-40.
- 9- Bauerle J, Nedelmann M. Sonographic assessment of the optic nerve sheath in idiopathic intracranial hypertension. *J Neurol* 2011; 258:2014–2019.
- 10- Hunter G, Voll C, Rajput M. Utility of Transcranial Doppler in Idiopathic Intracranial Hypertension. *Can. J. Neurol. Sci.* 2010; 37: 235-239.
- 11- Bidot S, Saindane A, Peragallo J, Bruce B, Newman N, Biousse V. Brain Imaging in Idiopathic Intracranial Hypertension. *J Neuroophthalmol.* 2015;35(4):400-11.
- 12- Handley J, Baruah B, Williams D, Horner M, Barry J, Stephens J. Bariatric surgery as a treatment for idiopathic intracranial hypertension: a systematic review. *SurgObesRelat Dis.* 2015;11(6):1396-403.
- 13- Sugerman H, Felton W, Sismanis A, Kellum J, DeMaria E, Sugerman E. Gastric surgery for pseudotumor cerebri associated with severe obesity. *Ann Surg.* 1999;229(5):634-40.
- 14- Wall M, Johnson C, Cello K, Zamba K, McDermott M, Keltner J, for the NORDIC Idiopathic Intracranial Hypertension Study Group; Visual Field Outcomes for the Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial (IIHTT). *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2016;57(3):805-812.
- 15- Piper R, Kalyvas A, Young A, Hughes M, Jamjoom A, Fouyas I. Interventions for idiopathic intracranial hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Aug 7;(8):CD003434.

- 16- Celebisoy N, Gökçay F, Sirin H, Akyürekli O. Treatment of idiopathic intracranial hypertension: topiramate vs acetazolamide, an open-label study. *Acta Neurol Scand.* 2007;116(5):322-7.
- 17- Alkoshha H, Zidan A. Role of Lumbopleural Shunt in Management of Idiopathic Intracranial Hypertension. *World Neurosurg.* 2016 ;88:113-8.
- 18- Woodworth G, McGirt M, Elfert P, Sciubba D, Rigamonti D. Frameless stereotactic ventricular shunt placement for idiopathic intracranial hypertension. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2005;83(1):12-6.
- 19- Donnet A, Metellus P, Levrier O, Mekkaoui C, Fuentes S, Dufour H, et al. Endovascular treatment of idiopathic intracranial hypertension: clinical and radiologic outcome of 10 consecutive patients. *Neurology.* 2008 19;70(8):641-7.
- 20- Aguilar-Pérez M, Henkes H. Treatment of idiopathic intracranial hypertension by endovascular improvement of venous drainage of the brain. *Ophthalmologie.* 2015;112(10):821-7.

Artículo original

Errores diagnósticos en la hemorragia subaracnoidea aneurismática

Misdiagnosis in aneurysmal subarachnoid hemorrhage

Dra. Verónica Bentancourt

Residente Neurocirugía

Dra. Alejandra Jaume

Residente Neurocirugía

Dr. Carlos Aboal

Profesor Agregado de Neurocirugía

RESUMEN

Introducción: Si bien la hemorragia subaracnoidea representa el 5% de los accidentes cerebrovasculares, determina una elevada morbilidad y mortalidad. Su presentación frecuentemente con cefalea y vómitos, determina que pueda confundirse su diagnóstico con otras entidades.

Materiales y métodos: Se analizaron todos los casos de hemorragia subaracnoidea sometidos a intervenciones quirúrgicas en un centro asistencial, durante 5 años. Se registraron datos patronímicos, días desde el inicio de los síntomas al diagnóstico, complicaciones, grado clínico al inicio y en el momento del diagnóstico y estudios imagenológicos realizados.

Resultados: Se encontraron 90 casos de hemorragia subaracnoidea sometidos a cirugía durante el periodo analizado. Se registró un diagnóstico diferido de 44.4%. El 35% de estos pacientes presentaron complicaciones, comparado con un 16% en pacientes con diagnóstico oportuno. El 35% de los pacientes aumento el grado clínico. El 70% del retraso se atribuyó a un error diagnóstico, un 25% a la ausencia de consulta del paciente, y en 5% al retraso en el estudio y/o traslado del paciente a un centro de tercer nivel.

Discusión y conclusiones: La proporción de pacientes con diagnóstico diferido es superior al reportado en la última década, sin embargo, el porcentaje de complicaciones es similar o incluso inferior al encontrado en centros de referencia. El diagnóstico en diferido determina un aumento del grado clínico y en consecuencia empeora el pronóstico. La mayor proporción de pacientes en los cuales no se llega a un diagnóstico oportuno se atribuyen a la ausencia de sospecha clínica de la patología.

Palabras clave: Hemorragia subaracnoidea, error diagnóstico, diagnóstico diferido

ABSTRACT

Introduction: While subarachnoid hemorrhage accounts for 5% of accidents cerebrovascular determines high morbidity and mortality. His presentation, frequent-mind with headache and vomiting, determined to be confused diagnosis with other entities.

Materials and methods: All cases of subarachnoid hemorrhage underwent surgical Interventions in a hospital, for 5 years were analyzed. Patronymic record data, data were recorded days from the onset of symptoms to diagnosis, complications, clinical grade at baseline and at the time of diagnosis and imaging studies.

Results: 90 cases of subarachnoid hemorrhage underwent surgery during the study period were found. a delayed diagnosis of 44.4% was recorded. 35% of these patients had complications, compared with 16% in patients with diagnostic appropriate. 35% of patients increased clinical grade. 70% of the delay was attributed to a misdiagnosis, 25% to the absence of consultation with the patient, and 5% to the delay in the study and / or transfer the patient to a tertiary care center.

Discussion and conclusions: The proportion of patients with delayed diagnosis is higher than reported in the last decade, however, the complication rate is similar or even lower than found in reference centers. Delayed diagnosis determines an increase of clinical grade and prognosis

worsens accordingly. The largest proportion of patients in whom not reach a timely diagnosis is attributed to the absence of clinical suspicion of pathology.

Key words: Subarachnoid hemorrhage, misdiagnosis, delayed diagnosis

Recibido: 13/5/16 – Aceptado: 18/10/16

Departamento e Institución responsables: Servicio de Neurocirugía. Hospital de Clínicas - Dr. Manuel Quíntela. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Montevideo. Uruguay.

Correspondencia: Dra. Verónica Bentancourt. Cátedra de Neurocirugía. Hospital de Clínicas. Av Italia s/n- Piso 2. Montevideo, Uruguay.

Introducción

La hemorragia subaracnoidea aneurismática corresponde a un 5% de los accidentes cerebrovasculares. Esta se presenta con una incidencia variable en diferentes regiones del mundo (entre 2 y 25 casos por 100.000 habitantes)⁽¹⁾. Se calcula una incidencia en América Central y del Sur de 4.2 casos por 100.000 habitantes-año⁽¹⁾. Pese a su baja incidencia, esta presenta una elevada mortalidad y determina la aparición de secuelas en pacientes jóvenes, razón por la cual debe insistirse en un adecuado conocimiento de la misma. Se cree que un tercio de los pacientes fallecen antes de llegar a un centro asistencial y que otro tercio fallecerá o permanecerá con secuelas sumamente invalidantes. Tan solo un tercio de los pacientes sobrevivirá con secuelas menores⁽²⁾. Según un estudio de ACROSS Group, la mortalidad global al mes luego del diagnóstico fue del 39%⁽³⁾.

Las dificultades diagnósticas en torno a esta patología son aún mayores, ya que suele presentarse con síntomas relativamente frecuentes en la consulta médica, por lo que puede no reconocerse en forma oportuna. La clínica puede ser variable desde la instalación de una cefalea generalmente brusca y referida por el paciente como la más intensa que haya padecido, la asociación con vómitos, pérdida transitoria de conocimiento, convulsiones, aparición de sintomatología focal neurológica, rigidez de nuca y depresión de conciencia⁽⁴⁾. Los pacientes pueden asociar alteraciones electrocardiográficas, por lo cual puede ser confundido con un cuadro de filiación cardiovascular. Por otro lado, el diagnóstico en diferido expone a los pacientes a la aparición de complicaciones prevenibles y con ello ensombrece el pronóstico vital y funcional.

El objetivo del presente estudio es analizar la frecuencia de diagnóstico diferido que existe en los pacientes intervenidos quirúrgicamente de una hemorragia subaracnoidea aneurismática en el Hospital de Clínicas, Dr. Manuel Quintela y valorar las consecuencias que esto determina.

Metodología

Se incluyeron en el estudio todos aquellos pacientes portadores de una hemorragia subaracnoidea secundaria a un aneurisma cerebral, intervenidos quirúrgicamente en el Hospital de Clínicas, desde enero del 2010 hasta diciembre del 2014.

Se realizó un análisis de los registros médicos, obteniéndose: el sexo, edad, síntomas que presentaron al momento de la consulta inicial y cuando se realizó el diagnóstico, tiempo transcurrido hasta el diagnóstico, grado clínico siguiendo la clasificación de la World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS)⁽⁵⁾ (Tabla 1), la realización de tomografía de cráneo (TC), resonancia nuclear magnética o punción lumbar y la presencia de complicaciones.

	HUNT Y HESS	WFNS
1	ASINTOMÁTICO O CEFALEA Y RIGIDEZ DE NUCA LEVE	GCS 15
2	CEFALEA Y RIGIDEZ DE NUCA MODERADA A SEVERA	GCS 13-14 SIN DEFICIT FOCAL NEUROLÓGICO
3	SOMNOLENCIA, CONFUSIÓN Y/O DEFICIT FOCAL NEUROLÓGICO LEVE	GCS 13-14 CON DEFICIT FOCAL NEUROLÓGICO
4	ESTUPOR Y/O DEFICIT FOCAL NEUROLÓGICO MODERADO A SEVERO	GCS 7 - 12
5	COMA PROFUNDO Y POSTURAS DE DESCEREBRACIÓN	GCS 3 - 6

Tabla 1: Escala Hunt y Hess.
Escala WFNS.

Se definió como diagnóstico diferido a la imposibilidad de reconocer esta patología en la consulta médica inicial o el diagnóstico en un periodo de tiempo mayor a 24 horas, independientemente del sitio inicial de consulta.

Los pacientes en los cuales existió un diagnóstico diferido se subdividieron en 3 grupos: **Grupo 1** - aquellos en los cuales existió un error diagnóstico por parte del personal de salud. **Grupo 2** - pacientes en los cuales existió una demora en la consulta médica por parte del paciente y **Grupo 3** - aquellos en los cuales el diagnóstico se realizó luego de 24 horas de permanecer el paciente en un centro asistencial. En el grupo de pacientes en los cuales existió un error diagnóstico, se consideró si se realizaron estudios imagenológicos o de laboratorio.

Se realizaron cálculos de medias y proporciones y estas últimas se compararon usando el test de Chi cuadrado asumiendo como significativo un valor $p \leq 0.05$.

Resultados

En el periodo de tiempo analizado, fueron sometidos a un procedimiento quirúrgico como consecuencia de una hemorragia subaracnoidea aneurismática un total de 90 pacientes. La media de edad fue de 53.02 ± 14.6 años y el 68% de los casos correspondieron a pacientes de sexo femenino. El Glasgow Coma Scale preponderante fue de 15. La distribución según la escala de WFNS se observa en la tabla 2.

	WFNS 1	WFNS 2	WFNS 3	WFNS 4	WFNS 5
TOTAL	47 %	20%	6%	17%	10%
DIAGNOSTICO OPORTUNO	32%	28%	6%	16%	18%
DIAGNOSTICO TARDIO	65%	12.5%	5%	17.5%	0%

Tabla 2: Distribución según la escala de la WFNS en los diferentes grupos. Nótese la mayor proporción de pacientes en el grado 1 de la WFNS en el grupo de pacientes con diagnóstico tardío.

Diagnóstico Diferido

El 44.4% de los pacientes presentó un diagnóstico en diferido. No hubo una diferencia estadísticamente significativa en la edad, ni el sexo de los pacientes con y sin retraso diagnóstico.

El promedio de días desde el inicio de la sintomatología hasta el diagnóstico fue de 10.5 ± 17.5 . El 35% de los pacientes en los cuales existió un retraso en el diagnóstico de hemorragia subaracnoidea presentó complicaciones, fundamentalmente vasoespasmo o resangrado. El porcentaje fue de 16% en aquellos individuos en los cuales se obtuvo un diagnóstico certero en forma precoz. Esta constituye una diferencia significativa con un $p \leq 0.05$. En el momento del inicio de la sintomatología el 97.5% de los pacientes se encontraban en el grado 1 de la WFNS. El 65% de los pacientes permanecieron con este grado clínico, el restante 35% presentó un agravamiento con respecto a la consulta inicial, como se observa en la tabla 2.

Teniendo en cuenta la totalidad de los pacientes con diagnóstico diferido, el 70% de los individuos se encuentran en el grupo 1 (error diagnóstico), el 25% en el grupo 2 (demora en la consulta) y el 5% en el grupo 3 (retraso diagnóstico secundario al estudio y/o traslado del paciente a un Centro de Salud de tercer nivel).

Error diagnóstico

El 50% de los pacientes de este grupo fueron diagnosticados en la segunda consulta. La media de días desde el inicio de la sintomatología hasta el momento del diagnóstico fue de 8 ± 10.3 . En este grupo, no existieron diferencias estadísticamente significativas en la media de días desde el comienzo del cuadro hasta el diagnóstico entre los pacientes sin y con complicaciones.

La mayoría de los pacientes con error diagnóstico consultaron inicialmente en un centro de salud situados fuera de Montevideo (52.6%), seguidos por policlínicas barriales o unidades de emergencia móvil (31.6) y finalmente centros del tercer nivel de atención de Montevideo (15.8%).

Los dos diagnósticos con los que más frecuentemente se confundió esta patología fueron las cefaleas de origen primario y las crisis hipertensas. Otros diagnósticos con los que existió confusión fueron patologías de origen ocular en pacientes portadores de un tercer par o con dolor retro-ocular o cuadros sincopales.

La totalidad de pacientes con error diagnóstico correspondían al grado 1 de la WFNS. El 74.1% de estos pacientes permanecieron en el mismo grado, 14.8% descendieron al grado 2 y 11.1% lo hicieron al 4.

El 5% de los pacientes se estudiaron con TC de cráneo en la consulta inicial, que fue incorrectamente interpretada.

Discusión

Las cefaleas corresponden al 3.2% y los vómitos al 1.8% de las consultas en el departamento de emergencia en Estados Unidos⁽⁶⁾. Si se consideran únicamente las cefaleas de instalación brusca en centros del primer nivel de atención, un 25% corresponden a una

hemorragia subaracnoidea y un 12% a otras patologías encefálicas, mientras que el restante 63% corresponde a cefaleas primarias ⁽⁷⁾.

El diagnóstico diferido de 44.4% es mayor al encontrado por Miyazaki et al (2006), con cifras de 58.9% teniendo en cuenta una demora en el ingreso mayor a dos horas y 24% si se tiene cuenta una tardanza mayor a 24 horas, como la utilizada en el presente trabajo ⁽⁸⁾. También es francamente superior al 25% de diagnóstico diferido observado por Mayer et al (1996) ⁽²⁾.

Si únicamente tenemos en cuenta al grupo de pacientes con error diagnóstico, el cual corresponde a un 31.1% del total de pacientes analizados en esta serie, aún existe una franca diferencia con las proporciones halladas en las publicaciones de la última década, con porcentajes entre 5.4% y 14.8% ⁽⁹⁻¹²⁾.

Se debe considerar que las publicaciones presentan diferencias, ya que algunas incluyen pacientes que únicamente consultaron en centros hospitalarios y otras también consideran las consultas a unidades de emergencia móvil y policlínicas del primer nivel de atención. Esto puede provocar variaciones en el porcentaje de pacientes con error diagnóstico entre los estudios, sin que necesariamente reflejen realidades diferentes ⁽¹³⁾. Una explicación posible es la diferencia en la gravedad del cuadro clínico entre los pacientes que concurren a centros de tercer nivel y aquellos que lo hacen a policlínicas del primer nivel de atención, siendo más probable omitir el diagnóstico en cuadros menos sintomáticos. Independientemente de estas consideraciones, la proporción de pacientes en los cuales no se alcanza un diagnóstico acertado en el presente trabajo es muy superior a las mencionadas en la literatura consultada.

El porcentaje de 31.1% de error diagnóstico encontrado, es similar al observado por Edlow et al (2000) en un trabajo que reúne 4 publicaciones entre los años 1980 y 1997 ⁽¹⁴⁾, o Walter et al (1987) ⁽¹⁵⁾.

Se debe insistir en la sospecha de esta patología ya que los actuales resultados son comparables a los encontrados hace 20 o 30 años en centros de referencia mundiales. Pese a estas diferencias no podemos dejar de destacar el descenso en el porcentaje de error diagnóstico que ha existido en el Uruguay en los últimos 20 años, cuando se lo compara con el 40% encontrado por Villar et al en una publicación del año 1997 ⁽¹⁶⁾.

Los días promedio al diagnóstico en los pacientes con retraso y error diagnóstico son superiores a las encontradas en otras publicaciones ^(10, 11).

Complicaciones

Es fundamental resaltar la diferencia estadísticamente significativa encontrada en el porcentaje de complicaciones entre el grupo de pacientes con diagnóstico oportuno y aquellos con un retraso en el mismo.

Un 35% de los pacientes en los cuales el diagnóstico se realizó luego de las primeras 24 horas del inicio de la clínica presentaron complicaciones y el 16% en el grupo con diagnóstico oportuno. El porcentaje es similar al reportado por Kowalski et al (2004), en el cual un 39% de los pacientes con error diagnóstico asociaron complicaciones ⁽¹⁰⁾. Los resultados del estudio de Miyazaki et al (2006) son aún más alarmantes, ya que un 47.8% de los pacientes con diagnóstico diferido mayor a 24 horas asociaron complicaciones comparado con un 26.4% en los pacientes con diagnóstico en forma precoz ⁽⁸⁾. Mayer et al (1996) reporta un 48% de complicaciones en pacientes con error diagnóstico y un 2.5% en pacientes con diagnóstico oportuno ⁽²⁾.

La presencia de complicaciones es un factor determinante en el pronóstico de los pacientes, tanto el resangrado como el vasoespasmo aumentan en forma significativa la mortalidad ⁽¹⁷⁾. Por este motivo el diagnóstico en forma oportuna es uno de los pilares para evitar la aparición de complicaciones y así disminuir la morbilidad y mortalidad de esta patología.

Escala clínica

Se reconoce actualmente que uno de los principales factores pronósticos es la escala clínica (Hunt y Hess o WFNS) (Tabla 1) al momento del diagnóstico. La proporción de pacientes con pronóstico desfavorable en los grados I y II de la WFNS es menor al 20%, sin embargo este porcentaje asciende a más de 40% cuando se consideran los grupos III, IV y V ⁽¹⁸⁾. En este estudio un 97.5% de los pacientes con retraso diagnóstico y un 100% de los pacientes con error diagnóstico pertenecían al grado I de la WFNS. Esto se repite en numerosas publicaciones. Se considera que un bajo grado, según las escalas mencionadas, al momento del inicio de los síntomas es un factor de riesgo para el retraso u error diagnóstico ^(2, 9-12).

Si consideramos al grupo de pacientes con diagnóstico diferido, un 65% permanecieron en el grado I, y un 22.5% presentaron un marcado agravamiento incluyéndose en los grados III y IV de la WFNS. Algo similar ocurre si únicamente consideramos el grupo de pacientes con error diagnóstico, en el cual el 11.1% de los pacientes empeoraron, alcanzando un grado IV de la WFNS. Se desprende de estos resultados, que el retraso o error diagnóstico constituyen un factor de riesgo para pronóstico desfavorable, lo cual es concordante con lo encontrado por otros autores^(2, 10, 12).

Estudios paraclínicos

Se cita como principal factor determinante del error diagnóstico, la omisión en la solicitud de un estudio imagenológico, lo cual concuerda con lo hallado en los pacientes analizados⁽¹⁰⁾. Mayer et al (1996) reporta un 15% de estudios imagenológicos incorrectamente interpretados, fundamentalmente como consecuencia de su realización más allá de los 3 días desde el inicio de la sintomatología, periodo de tiempo a partir del cual se ha demostrado que la sensibilidad diagnóstica comienza a disminuir.^(2, 19)

Se destaca la importancia de proseguir los estudios paraclínicos en pacientes con fuerte sospecha clínica, con punción lumbar o resonancia nuclear magnética. Esta última permite aproximarnos al diagnóstico de hemorragia subaracnoidea hasta un mes luego de ocurrida.

Conclusiones

En el presente trabajo se observa una proporción de pacientes con diagnóstico diferido de hemorragia subaracnoidea muy elevada, si se compara con la literatura internacional actual. Este retraso en el diagnóstico puede ser secundario a un error médico, la ausencia de consulta por parte del paciente o la ausencia de equipamiento para realizar estudios imagenológicos.

Se desprende del análisis de los datos y de las referencias revisadas que el retraso en el diagnóstico de hemorragia subaracnoidea acarrea un aumento en la proporción de complicaciones y un empeoramiento en la gradación clínica. Ambos son determinantes de un peor pronóstico funcional y vital en los pacientes portadores de esta patología.

Se debe insistir en la sospecha clínica de esta patología por parte del equipo médico, ya que un 70% de los casos de retraso en el reconocimiento de la hemorragia subaracnoidea, se atribuye al error diagnóstico. Esto debe ir acompañado de una concientización a la población para que acceda a la consulta médica frente a síntomas sugestivos de esta patología.

Bibliografía

- 1- de Rooij NK, Linn FH, van der Plas JA, Algra A, Rinkel GJ.. Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systemic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2007; 78: 1365 – 1372.
- 2- Mayer PL, Awad IA, Todor R, Harbaugh K, Varnavas G, Lansen TA, et al. Misdiagnosis of symptomatic cerebral aneurysm. Prevalence and correlation with outcome at four institutions. *Stroke.* 1996; 29 (9): 1558 – 1563.
- 3- Epidemiology of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Australia and New Zealand: incidence and case fatality from the Australasian Cooperative Research on Subarachnoid Hemorrhage Study (ACROSS). *Stroke.* 2000; 31: 1843 – 1850.
- 4- Aboal, C. Hemorragia subaracnoidea espontanea en la emergencia. Error diagnóstico. *Arch. Inst. Neurol.* 2008; 11: 1 – 12.
- 5- Drake C, Hunt W, Sano K, Kassell N, Teasdale G, Pertuiset B, et al. Report of World Federation of Neurological Surgeons Committee on a Universal Subarachnoid Hemorrhage Grading Scale. *J. Neurosurg.* 1988; 68 (6): 985 – 986.
- 6- United States. HHS. CDC. National Center for Health Statistics. National hospital ambulatory medical care survey: 2011 emergency department summary tables. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2011.
- 7- Linn F, Wijdicks E. Causes and management of thunderclap headache: a comprehensive review. *Neurologist.* 2002; 8: 279 – 298.
- 8- Miyazaki T, Ohta F, Moritake K, Nagase A, Kagawa T. The key to improving prognosis for aneurysmal subarachnoid hemorrhage remains in the pre-hospitalization period. *Surg Neurol.* 2006; 65: 360 – 366.

- 9- Yamada T, Natori Y. Evaluation of misdiagnosed cases of subarachnoid hemorrhage causal factors for misdiagnosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2013; 22 (4): 430 – 436.
- 10- Kowalski R, Claassen J, Kreiter K, Bates J, Ostapkovich N, Connolly E, Mayer S. Initial misdiagnosis and outcome after subarachnoid hemorrhage. *JAMA.* 2004; 291: 866 – 869
- 11- Vermeulen M, Schull M. Missed diagnosis of subarachnoid hemorrhage in the emergency department. *Stroke.* 2007; 38: 1216 – 1221.
- 12- Vannemreddy P, Nanda A, Kelley R, Baskaya M. Delayed diagnosis of intracranial aneurysms: confounding factors in clinical presentation and the influence of misdiagnosis on outcome. *South Med J.* 2001; 94 (11): 1108 – 1111.
- 13- Edlow J. Diagnosis of subarachnoid hemorrhage. Are we doing better? *Stroke.* 2007; 38: 1129 – 1131.
- 14- Edlow J, Caplan L. Avoiding pitfalls in the diagnosis of subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med.* 2000; 342 (1): 29 – 36
- 15- Walter, G.; Stober, T.; Schimrigk, K. False diagnosis in subarachnoid hemorrhages. An investigation in 154 cases. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1987; 112 (15): 585 - 589.
- 16- Villar, A.; Spagnuolo, E.; Calvo, A.; Tarigo, A.; Johnston, E.; Valerio, J. Errores diagnósticos en pacientes con Hemorragia Subaracnoidea. *Rev. Hosp. Maciel.* 1997; 2: 5 - 10.
- 17- Ohkuma, H.; Tsurutani, H.; Suzuki, S. Incidence and significance of early aneurysmal rebleeding before neurosurgical or neurological management. *Stroke.* 2001; 32: 1176 – 1180.
- 18- Rosen, D.; Macdonald, R. Grading of subarachnoid hemorrhage: modification of the World Federation of Neurosurgical Societies Scale on the basis of data for a large series patients. *Neurosurgery.* 2004; 54 (3): 566 – 576.
- 19- Cortnum, S.; Sorensen, P.; Jorgensen, J. Determining the sensitivity of computed tomography scanning in early detection of subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 2010; 66: 900 – 903.

Artículo original

Lesiones traumáticas del plexo braquial en Uruguay. Estudio clínico-epidemiológico sobre 50 pacientes.

Traumatic brachial plexus injuries in Uruguay. Clinical and epidemiological study of 50 patients.

Dr. Fernando Martínez

Profesor Adjunto Neurocirugía.
Encargado de la Unidad de Patología de Nervios Periféricos del Servicio de Neurocirugía. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. UdelaR.

Dra. Samantha Pinazzo

Neurocirujano. Unidad de Patología de Nervios Periféricos del Servicio de Neurocirugía. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. UdelaR.

Dra. Elizabeth Suárez

Médico fisiatra. Colaborador honorario de la Cátedra de Rehabilitación y Medicina Física. Unidad de Patología de Nervios Periféricos del Servicio de Neurocirugía. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. UdelaR.

Dr. Rodrigo Moragues

Asistente Neurocirugía. Unidad de Patología de Nervios Periféricos del Servicio de Neurocirugía. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. UdelaR.

RESUMEN

Introducción: Las lesiones de plexo braquial son poco frecuentes, pero son devastadoras para la funcionalidad del miembro superior. Los autores presentan una serie retrospectiva de 50 pacientes valorados clínicamente por equipo de fisioterapia y neurocirugía.

Resultados: Se trata de 42 hombres y 8 mujeres de entre 8 y 70 años al momento del trauma. Cerca del 60% de los pacientes tenía 25 años o menos al momento del trauma y el 90% sufrió un trauma cerrado. Más del 70% de los accidentes involucraron el uso de motocicletas y el 50% de los pacientes tuvo una lesión completa (C5-T1). De los pacientes que presentaban lesiones tipo Erb, 5/6 (83%) mejoraron parcialmente en la evolución, en tanto solo mejoraron 2/25 pacientes con lesión total (8%).

Conclusión: Este tipo de lesiones afecta severamente la funcionalidad de los miembros superiores de individuos jóvenes y por lo tanto, se debe optimizar su diagnóstico y tratamiento. Dada su evolución, se deben acortar los tiempos pre-quirúrgicos en las lesiones completas de plexo braquial.

Palabras claves: Plexo braquial; Trauma; Lesión nerviosa periférica.

ABSTRACT

Introduction: Brachial plexus injuries are infrequent, but are devastating for the functionality of the upper limb. The authors present a retrospective series of 50 patients evaluated clinically by a rehabilitation and neurosurgery team.

Results: Our series comprises of 42 men and 8 women aged between 8 and 70 years at the time of injury. About 60% of patients were 25 years or younger at the time of injury and 90% suffered a blunt trauma. Over 70% of accidents involved the use of motorcycles and 50% of patients had a complete lesion (C5-T1). With reference to the type of injury, 83% of patients with Erb type injuries (C5-C6) change the clinical status in 4 months (partially improved), but only 8% of patients with complete lesions (C5-T1) change the clinical status (very partially improved).

Conclusion: This type of injury severely affects the functionality of the upper limbs of young individuals and therefore should be optimized diagnosis and treatment. Given its evolution, pre surgical times must be shortened in complete brachial plexus injuries.

Key words: Brachial plexus; Trauma; Peripheral nerve injury.

Recibido: 11/6/16 - Aceptado: 20/10/16

Departamento e Institución responsables: Servicio de Neurocirugía. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Montevideo – Uruguay.

Correspondencia: Dr. Fernando Martínez. Cátedra de Neurocirugía. Piso 2. Hospital de Clínicas. Av Italia s/n. Montevideo-Uruguay.

Introducción

Las lesiones traumáticas de plexo braquial son relativamente poco frecuentes, pero producen una severa disfunción del miembro superior. Por ello, generan gran morbilidad en los pacientes que sufren este tipo de lesiones y deben ser consideradas como un problema de salud pública dentro del politrauma.

Si bien se han hecho grandes avances en la cirugía del plexo braquial en los últimos 30 años, el pronóstico en muchos pacientes es malo y la mayoría quedan con algún grado de discapacidad.

Las lesiones de plexo braquial afectan entre 0.2 y 1.2% de los politraumatizados, pero esta incidencia puede subir hasta el 4.2% si se estudian específicamente accidentes de motos. Esto es especialmente importante debido a que en general, los afectados por esta patología son individuos jóvenes ⁽¹⁻³⁾.

Según datos extrapolados de España, en nuestro país se presentarán entre 12 y 24 traumatismos cerrados de plexo braquial por año, aunque por la diferente demografía y usos de birrodados, esta incidencia seguramente sea mayor ⁽²⁾.

En los últimos 30 años se publicaron solo dos artículos relacionados con lesiones del plexo braquial en las principales revistas científicas de nuestro medio. En el presente reporte los autores presentan datos clínico-epidemiológicos de una serie de 50 pacientes afectados por lesiones del plexo braquial.

Metodología

Se analizaron de forma retrospectiva las historias clínicas de 50 pacientes vistos entre julio de 2009 y mayo de 2013 por integrantes de la Unidad de Patología de Nervios Periféricos del Servicio de Neurocirugía del Hospital de Clínicas de Montevideo - Uruguay.

Todos los pacientes fueron evaluados clínicamente por equipo de fisioterapia y neurocirugía. En la primera consulta de cada paciente se llenó una ficha conteniendo: datos patronímicos, datos de contacto, fecha de la injuria, mecanismo lesional, distribución del déficit motor y sensitivo y evolución clínica. Todos los pacientes fueron vistos como mínimo en dos consultas y con un seguimiento clínico mínimo de 6 meses para ser incluidos en este reporte.

Para valorar el déficit motor en cada grupo muscular se utilizó la escala del British Medical Council (Figura 1).

M0	Ausencia de contracciones
M1	Contracciones visibles o palpables mínimas
M2	Contracciones voluntarias que no contrarrestan gravedad
M3	Contracciones voluntarias que contrarrestan gravedad
M4	Contracciones voluntarias contra resistencia
M5	Fuerza normal

Figura 1: Escala de valoración de fuerza muscular del British Medical Council

Para hacer el razonamiento clínico de la topografía lesional, se valoró cada grupo muscular por separado colocando en un esquema la gradación motora y luego, a partir del mismo, se hizo el razonamiento clínico.

Resultados

En el período descrito se valoraron 50 pacientes con lesiones traumáticas de plexo braquial (42 hombres y 8 mujeres). El tiempo transcurrido entre el traumatismo y la consulta fue entre 2 días y 17 años.

Al momento del trauma, la edad de los pacientes fue entre 8 y 70 años (promedio 29.3). Del total de la serie 58% de los individuos tenía 25 años o menos al momento del trauma.

En cuanto al mecanismo traumático; cuarenta y cinco individuos sufrieron traumatismos cerrados (90%) y solo 5, traumatismos penetrantes. De estos últimos, 4 fueron por arma de fuego (8% del total de los pacientes).

Dentro de los traumatismos cerrados, los accidentes de moto o bicicleta fueron la causa más frecuente de lesión, representando el 72% de nuestra serie.

Otras causas menos frecuentes incluyen: accidentes de auto como acompañante (2 casos), caídas (2 casos), lesiones iatrogénicas (2 casos), peleas callejeras, accidente por vuelco de tractor y peatón embestido (1 caso de cada uno).

Si bien la distribución lesional fue variable, se pueden reconocer grupos con características globales comunes. Para facilitar la expresión de los resultados los pacientes fueron agrupados en categorías.

De los 50 pacientes, 44 tenían lesiones de plexo braquial derecho y 6 del lado izquierdo.

Los patrones lesionales fueron los siguientes: 25 pacientes presentaron lesiones que afectaban todas las raíces del plexo braquial (C5 a T1), 11 pacientes tuvieron lesiones con afectación C5 a C7. Este tipo de distribución lesional se denomina tipo Erb "plus" debido a que la lesión denominada de Erb, afecta las raíces C5 y C6. Este patrón representó el 12% de los casos (6 pacientes). Cinco pacientes presentaron lesiones de plexo bajo, de los cuales tres presentaron lesiones C8-T1 y dos tenían lesiones T1 puras. Finalmente, 3 pacientes tenían lesiones infraclaviculares difíciles de sistematizar (Tabla 1).

Distribución lesional	Número de pacientes	Pacientes con mejoría	%
C5-T1	25	2	8
C5-C7	11	8	73
C5-C6	6	5	83
C8-T1	5	2	40
Infra	3	3	100

Tabla 1: pacientes en los cuáles se evidenció una mejoría clínica en la evolución.

Los mismos han sido agrupados según la distribución de la lesión según las raíces afectadas. Infra: pacientes con lesión infraclavicular por arma de fuego.

En el seguimiento, 21 pacientes (42% del total) variaron la presentación clínica, evidenciando alguna mejoría clínica, aunque muchas veces la misma no fue significativa para la funcionalidad del miembro superior.

Es interesante notar que los pacientes que mejoraron, no lo hicieron en igual proporción si tenemos en cuenta el patrón lesional inicial. Por ejemplo, de los pacientes que presentaban lesiones tipo Erb, mejoraron 5 de 6 (83%) en tanto solo mejoraron 2 de 25 pacientes con lesión total (8%).

Debe destacarse que los pacientes que mejoraron más fueron los heridos de arma de fuego (todos experimentaron algún grado de mejoría durante el seguimiento). En este subgrupo la lesión involucra un área de cavilación y lesión térmica, por lo que los nervios sufren lesión directa por el proyectil e indirecta por los mecanismos antedichos. En este contexto, la mejoría seguramente se deba a la lesión por cavilación, que puede provocar neuroapraxia en alguno de los territorios nerviosos. De todas formas, todos los pacientes que mejoraron (incluidas las lesiones cerradas) no tuvieron una mejoría que permitiera prescindir del tratamiento quirúrgico.

Discusión

Las lesiones traumáticas del plexo braquial producen graves alteraciones en la funcionalidad del miembro superior y su efecto es más devastador aún dado que cerca del 90% de los afectados son hombres jóvenes⁽¹⁻³⁾.

En nuestro medio no hay publicado ningún trabajo específico sobre lesiones traumáticas del plexo braquial en las principales revistas científicas en los últimos 30 años y por ello, creemos importante dar a conocer la experiencia de nuestro grupo de trabajo. Luego de hacer una revisión bibliográfica desde 1981 a 2011 en las Revistas Médica y de Cirugía del Uruguay, encontramos dos artículos relacionados con lesiones de plexo braquial ^(4,5). Uno de ellos se trata de una revisión sobre politraumatizados evaluados en el Instituto de Traumatología ⁽⁴⁾. Si bien el número de casos analizados es bajo (35 pacientes) se trata de cifras nacionales que permiten tener una idea primaria de la incidencia de lesiones traumáticas de nervios periféricos y en particular, del plexo braquial. En dicho artículo se encontró solo una lesión de plexo. El segundo artículo es de Fosatti y cols ⁽⁵⁾ y trata de lesiones obstétricas del plexo braquial.

Datos epidemiológicos

Se destaca de nuestras cifras que más del 80% de nuestros pacientes son hombres, dato corroborado por otros autores ⁽⁶⁻⁸⁾.

En artículos de diversas procedencias como Brasil, Egipto o Alemania, se repiten promedios de edad similares: entre 25 y 29 años ⁽⁹⁻¹²⁾. En nuestra serie, cerca del 60% de los pacientes tenía menos de 25 años y para Kandewein y cols ⁽¹³⁾, el 87% de los pacientes tenía menos de 35 años. Esto claramente define una población de riesgo: hombres menores de 35 años.

Mecanismo traumático

Al igual que en la mayor parte de la literatura consultada, el trauma cerrado representa más del 90% de los pacientes con lesiones traumáticas de plexo braquial y dentro de ellos, los accidentes de tránsito representan un alto porcentaje. De los accidentes de tránsito que resultan en lesión de plexo braquial, entre un 50 y un 85% involucran motocicletas ⁽¹³⁻¹⁵⁾.

En nuestros pacientes, los accidentes de moto o bicicleta fueron la causa más frecuente de lesión, representando el 72% y dentro de ellos, la enorme mayoría fueron accidentes de moto. Estos datos se repiten en todos los trabajos consultados, aunque los porcentajes de accidentes de motos son menores en países industrializados.

Por ejemplo, un trabajo alemán sobre 134 pacientes operados por lesiones de plexo braquial encuentra que el 51% de los pacientes sufrió accidentes de moto y 14% accidentes en automóvil ⁽¹³⁾. Esto último contrasta con nuestros datos en donde solo un 4% de nuestros pacientes recibió el traumatismo en automóvil.

En el período 2001-2006 hubo entre 16 y 25 accidentes cada 1000 motos en Brasil ⁽¹⁶⁾. Dado que este valor se ha mantenido estable y el número de motos circulantes aumenta año a año, es esperable que el número global de accidentes y lesionados aumente, a menos que se tomen medidas preventivas y de fiscalización. En nuestro país las estadísticas de la UNASEV muestran que en el año 2015 hubo 30.116 lesionados en accidentes de tránsito. De los mismos fallecieron 506 (1.7%) y más de la mitad conducían motos ⁽¹⁷⁾.

Es importante destacar que Uruguay es uno de los países de Latinoamérica en donde las motocicletas representan un alto porcentaje del parque automotor ^(16,17). En la capital del país el número de motos y motocicletas se cuadruplicó en una década, pasando de 34.953 vehículos registrados en 2002 a 147.219 en 2011.

Según cifras del Ministerio de Transporte y Obras Públicas (MTO), en 2011 había registradas 746.415 motos o motocicletas. Si bien los números no son absolutamente extrapolables, teniendo en cuenta las cifras de Brasil y el parque automotor nacional, se esperarían entre 11.942 y 18.660 accidentes que involucren motocicletas por año.

Por todo esto, es esperable que en nuestro país aumenten las lesiones traumáticas de plexo braquial.

El porcentaje de lesiones penetrantes de nuestra serie es bajo comparado con otros reportes. Kim y cols ⁽¹⁸⁾ reportan 698 casos de lesiones traumáticas de plexo braquial. De las mismas, el 17% fueron lesiones por armas de fuego y el 10% otras lesiones penetrantes. Otros autores presentan cifras de entre 10 y 25% de lesiones por proyectil de arma de fuego y entre 10 y 17% de otras heridas penetrantes ^(15,19).

En nuestra serie, los pacientes con heridas de arma de fuego representaron solo el 8% del total de los pacientes evaluados. Esta diferencia pueden deberse entre otros factores a las facilidades de acceso a las armas de fuego. En la literatura se describe que cuando no hay

lesión directa por el proyectil, hay un alto porcentaje de pacientes que tienen algún grado de recuperación espontánea. Nuestra experiencia es muy limitada como para sacar conclusiones propias, pero de los 4 pacientes con heridas por arma de fuego, 3 tuvieron alguna mejoría espontánea.

Por último, queremos destacar las lesiones iatrogénicas. Si bien es discutible incluirlas como lesiones traumáticas, pueden claramente considerarse de esta forma ⁽¹⁹⁻²¹⁾. Esto es debido a que en general el mal posicionamiento del paciente produce una elongación de los elementos plexuales, lo que genera una lesión por tracción ^(20,21). En este caso la fuerza traumática es menor que en el resto de las lesiones traumáticas y este mecanismo lesional es más parecido al traumatismo obstétrico del plexo braquial. Consideramos de extrema importancia reportarlas y discutir las para alertar sobre su existencia y prevenir su presencia. Las lesiones iatrogénicas plexuales representaron el 4% de los pacientes de esta serie y su mecanismo no quedó claro, ya que no está detallado en el protocolo operatorio la posición del miembro superior en estos pacientes y tampoco está consignado si hubo caídas accidentales de los mismos. Los procedimientos que originaron estas lesiones fueron una miomectomía (lesión aislada de T1) y una pancreatectomía (lesión infraclavicular).

Características clínicas

Las lesiones de plexo braquial pueden ser muy heterogéneas, sin embargo, conceptualmente se pueden agrupar según las raíces afectadas. Esto tiene gran importancia en la planificación del tratamiento y en el pronóstico final. Es sabido que los pacientes con lesión total, tienen un pronóstico funcional malo. En estos pacientes los objetivos del tratamiento quirúrgico son la estabilidad de hombro y la flexión de codo, aunque técnicas quirúrgicas relativamente recientes (como los trasplantes musculares) pueden permitir dar algo de funcionalidad a la mano.

En nuestros pacientes las lesiones totales de plexo braquial representaron la mitad de los casos. Para Bertelli y Ghizoni representaron el 48% de 335 pacientes; para Mohammad-Reda el 56% y para Kim, el 57% del total de 698 lesiones traumáticas operadas. ^(11,12,19)

Se destaca además que estos pacientes, que tienen el patrón lesional más grave, son los que en la evolución tienen menos chances de mejoría espontánea. En nuestra serie observamos que el 8% de los que tenía una lesión completa, tuvo algún grado de mejoría aunque la misma no fue significativa desde el punto de vista clínico. Bertelli y Ghizoni afirman que en 168 pacientes con lesión plexual total, ninguno tuvo mejoría espontánea. Este dato es muy significativo por al menos dos motivos: el consejo pronóstico al paciente y el tiempo pre quirúrgico ⁽¹²⁾. Los autores de este reporte se han trazado como objetivo operar en un lapso de 3 meses a los pacientes con lesiones totales, teniendo en cuenta la pobre recuperación espontánea y que los resultados quirúrgicos son mejores con tiempos pre quirúrgicos más cortos ⁽¹⁴⁾.

Esto no es igualmente aplicable a las lesiones parciales. En nuestra serie vimos mejorías entre 40 y 100% de los pacientes. Sin embargo, ningún paciente logró una recuperación total. Por ello, en el grupo de pacientes con lesión parcial, puede ser más criterioso tener un tiempo de espera mayor, pero no superior a 6 meses para mejorar los resultados de la cirugía ⁽¹²⁾. Estos datos sobre el tiempo pre quirúrgico son corroborados por otros autores ⁽¹⁴⁾.

En nuestros pacientes, dentro de las lesiones parciales predominaron las que involucraron el plexo superior, representando el 34% de los casos. En otras series las lesiones parciales de plexo superior (C5 y C6 o C5-C7) representan entre el 35 y el 44% de los casos ^(11,19).

Las lesiones parciales con afectación del plexo inferior son menos frecuentes y comprometen la funcionalidad de la mano, conservando los movimientos de hombro y codo. Este grupo representó el 10% de nuestra serie, reconociendo dos patrones lesionales: C8-T1 y T1 puro. Para Kim y cols (18) las lesiones de plexo inferior son el 8% del total.

Conclusiones

Las lesiones de plexo braquial afectan a individuos jóvenes, predominantemente hombres, menores de 30 años y del lado derecho. El mecanismo lesional más frecuente es el accidente de moto y es esperable por ello un aumento de este tipo de lesiones en los próximos años. El patrón de lesión más frecuente es la lesión total (C5-T1). Los pacientes con lesión total tienen una muy baja tasa de recuperación espontánea de algún grado de función, por lo que los tiempos de espera pre quirúrgicos deben ser menores.

Agradecimientos

A la Lic. Cecilia Valenzuela, bibliotecóloga de la Sociedad de Cirugía del Uruguay por su aporte en la búsqueda de literatura nacional sobre lesiones de plexo braquial.

Al Prof. Dr. Saúl Wajskopf, Prof. Dra. Teresa Camarot, Prof. Dr. Juan Lacuague y Prof. Agda. Graciela Borelli por el apoyo en la creación y mantenimiento de la Policlínica Interdisciplinaria de Patología de Nervios Periférico del Hospital Universitario.

A los Dres. Ingrid Kassek, Juan Comesaña, Mariana González, Daniela Fierro y Alejandra Maccio de la Cátedra de Rehabilitación y Medicina Física; los Dres. Abayubá Perna y Felipe Ricagni de la Cátedra de Neurología y los Dres. Carlos Ketzoian y Jochen Hackenbruch de Electrofisiología, por su colaboración desinteresada en la policlínica.

Bibliografía

- 1- Eser F, Aktekin LA, Bodur H, Atan C. Etiological factors of traumatic peripheral nerve injuries. *Neurol India* 2009;57(4):434-437.
- 2- Jain DKA, Bhardwaj P, Venkataramani H, Sabapathy SR. An epidemiological study of traumatic brachial plexus injury patients treated at an Indian center. *Indian J Plast Surg* 2012; 45(3):498-503.
- 3- Martínez-Méndez JR, Isla Guerrero A, Pérez Conde C, Morales C, Casado Pérez C. Estudio anatómico de la transferencia de los nervios accesorio y toracodorsal al nervio cubital en el gato. *Cir Plást Iberolatinoam* 2008; 34(3):155-166.
- 4- Lasalle A, Cortés O. Paciente politraumatizado. Evaluación de 35 casos. Enfoque traumatológico del problema. *Rev. Med Uruguay* 1999; 15:230-240.
- 5- Fossati E, Irigaray A, de Castellet F, Schimchak M, Asurey N. Parálisis obstétrica. Tratamiento quirúrgico. *Cir Urug* 1986; 56(4-5):195-209.
- 6- Kovachevich R, Kircher MF, Wood CM, Spinner RJ, Bishop AT, Shin AY. Complications of intercostal nerve transfer for brachial plexus reconstruction. *J Hand Surg (Am)*.2010;35(12):1995-2000.
- 7- Tung THH, Mackinnon SE. Brachial plexus injuries. *Clin Plast Surg* 2003; 30: 269-287.
- 8- Mackinnon SE, Patterson GA, Supraclavicular first rib resection. *Chest Surg Clin NA* 1999;9(4):761-769.
- 9- Khu K, Midha R. Resultados do tratamento cirúrgico das lesões traumáticas do plexo braquial em adultos. En: Siquiera MG, Martins RS, editores. *Lesões do plexo braquial*. Rio de Janeiro: Dilivros; 201. pp. 171-184.
- 10- Pretto Flores L. Síndrome do desfiladero torácico. In Siquiera MG, Martins RS (eds): *Lesões do plexo braquial*. Dilivros, Rio de Janeiro, 2011:197-211.
- 11- Mohammad-Reda A. Early post-operative results after repair of traumatic brachial plexus palsy. *Turkish Neurosurg* 2013;23(1):1-9
- 12- Bertelli JA, Ghizoni MF. Results and current approach for brachial plexus reconstruction. *J Brachial Plex Peripher Nerve Inj*. 2011; 6: 2. doi: 10.1186/1749-7221-6-2.
- 13- Kandenwein JA, Kretschmer T, Engelhardt M, Richter HP, Antoniadis G. Surgical interventions for traumatic lesions of the brachial plexus: a retrospective study of 134 cases. *J Neurosurg* 2005;103:614-621.
- 14- Bijos P, Recalde Rocha J, Nunes Kobig R, Ribeiro Machado MJ, Gomes de Magalhaes K. Tratamento das paralisias totais do plexo braquial com avulsão de todas as raízes. En: Bijos P, Guedes F (eds). *Plexo Braquial*. Rio de Janeiro: Dilivros, 2011. pp. 233-250.
- 15- Secer HI, Solmaz I, Anik I, Izcik Y, Duz B, Kadri M, et al. Surgical outcomes of the brachial plexus lesions caused by gunshot wounds in adults. *J Brach Plexus Periph Nerve Inj* 2009, 4:11 doi:10.1186/1749-7221-4-11.
- 16- Traspadine PC. Acidentes de motocicleta e sua relação com a lesão do plexo braquial. En: Bijos P, Guedes F (eds). *Plexo Braquial*. Rio de Janeiro: Dilivros; 2011:43-58.
- 17- Uruguay. Presidencia de la República. Unidad Nacional de Seguridad Vial. Informe Anual Siniestralidad Vial 2015 [en línea]. Montevideo: UNASEV, SINATRÁN; 2015 [Consultado: 10/05/2016]. Disponible en:http://unasev.gub.uy/wps/wcm/connect/unasev/da308c62-9803-47a9-a58f-2e37e2495cdb/Informe+de+Siniestralidad+Vial+2015_ANEXO+Siniestros.pdf?MOD=AJPERES&CONVERT_TO=url&CACHEID=da308c62-9803-47a9-a58f-2e37e2495cdb
- 18- Kim DH, Murovic JA, Tiel RL, Kline DG. Mechanisms of injury in operative brachial plexus lesions. *Neurosurg Focus*. 2004;16(5):E2.

- 19- Song J. Severe brachial plexus injury after retropubic radical prostatectomy. A case report. Korean J Anesthesiol. 2012 July 63(1): 68-71.
- 20- Nicholson MJ, Eversole UH: Nerve injuries incident to anaesthesia and operations. Anesth Analg. 1957, 36:19-32.
- 21- Saidha S, Spillane J, Mullins G, McNamara B. Spectrum of peripheral neuropathies associated with surgical interventions; A neurophysiological assessment. J Brachial Plex Peripher Nerve Inj. 2010;5:9. doi: 10.1186/1749-7221-5-9.

Artículo original

Cigarrillo electrónico y pipas de agua: conocimientos y uso entre estudiantes de Medicina, Uruguay, 2015

Electronic cigarette and waterpipe: knowledge and use among medical students, Uruguay, 2015

Dra. Laura Llambí ⁽¹⁾

Profesora Agregada Clínica Médica.
Coordinadora de la Unidad de
Tabaquismo.
Hospital de Clínicas. Facultad de
Medicina. UdeLaR

Dra. Carolina Parodi ⁽¹⁾

Asistente Clínica Médica. Unidad de
Tabaquismo
Hospital de Clínicas. Facultad de
Medicina. UdeLaR

Lic. Mary Barros ⁽²⁾

Asistente Departamento Psicología
Médica. Unidad de Tabaquismo
Hospital de Clínicas. Facultad de
Medicina. UdeLaR

Bachiller Patricia Sevillano

Estudiante de Medicina

Bachiller Marcelo Pereira

Estudiante de Medicina

Bachiller Martina Sandberg

Estudiante de Medicina

Bachiller Marianela Posada

Estudiante de Medicina

Bachiller Jorge Ríos

Estudiante de Medicina

RESUMEN

Introducción. El uso de cigarrillo electrónico (CE) y la pipa de agua (PA) se ha difundido ampliamente como alternativa al consumo del tabaco, y el primero se ha invocado como herramienta para la cesación.

Objetivo. Determinar conocimientos, actitudes y prácticas sobre el CE y PA en los estudiantes de 5° de la Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay, año 2015.

Métodos. Estudio de corte transversal, descriptivo. Se aplicó cuestionario de conocimientos, actitudes y prácticas sobre CE y PA, en estudiantes de medicina, en Julio y Agosto 2015. Los resultados se analizaron en frecuencias absolutas y relativas; se utilizó test de Chi².

Resultados. 241 estudiantes respondieron el cuestionario; 54,6% de la población objetivo. El 21,1% de los estudiantes eran tabaquistas. 72,2% de los encuestados conoce el CE y 69,7% la PA. Un 7,5% han utilizado CE y 31,5% PA. El 41,5% cree que los CE son dañinos mientras que 44,4% no sabe. Hubo diferencias significativas entre fumadores y no fumadores con respecto conocimientos y prácticas.

Conclusiones. La mayoría de los estudiantes afirma conocer el CE y PA; es poco frecuente la experimentación de CE, la de PA asciende a un tercio de los encuestados. Menos de la mitad conocen que el CE provoca daños a la salud. Los estudiantes tienen escasa información sobre los riesgos del uso de estos dispositivos. Existe necesidad de abordar este tema en la formación médica.

Palabras clave: Cigarrillo Electrónico, Pipa de Agua, Estudiantes de medicina, Cesación de tabaquismo

ABSTRACT

Introduction. The use of electronic cigarette (CE) and hookah (PA) has spread widely as an alternative to the consumption of snuff, and the first has been invoked as a tool for cessation.

Objective. Determine knowledge, attitudes and practices on CE and PA in 5th students of the Faculty of Medicine, University of the Republic, Uruguay, 2015.

Methods. Cross-sectional study, descriptive court. survey of knowledge, attitudes and practices EC and PA, medical students in July and August 2015. The results were analyzed in absolute and relative frequencies were applied; Chi² test was used.

Results. 241 students answered the questionnaire; 54.6% of the target population. 21.1% of students were smokers. 72.2% of respondents know the EC and 69.7% BP. 7.5% have used EC and 31.5% PA. 41.5% believe that the EC are harmful while 44.4% do not know. There were significant differences between smokers and non-smokers with respect knowledge and practices.

Conclusions. Most students say they know the EC and PA; is rare experimentation EC, the PA amounts to a third of respondents. Less than half know that the EC causes damage to health. Students have little information about the risks of using these devices. There is need to address this issue in medical training.

Key words: electronic cigarette, hookah, Medical Students, Smoking Cessation

Recibido: 15/8/16 – Aceptado: 13/10/16

Departamento e Institución responsables: (1) Clínica Médica "A" Unidad de Tabaquismo (2) Departamento de Psicología Médica. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Montevideo – Uruguay.

Correspondencia: Dra. Laura Llambi. Hospital de Clínicas. Avda. Italia s/n esquina Las Heras. Piso 11. CP 11600. Montevideo – Uruguay. Teléfono 099625962 E-mail: llambil@hc.edu.uy y laura.llambi@gmail.com

Financiación: Estudio realizado sin financiamiento ni subvención específica.

Introducción

El tabaquismo es la principal causa prevenible de enfermedades crónicas no transmisibles y de muerte evitable. Es reconocido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una pandemia; se estima que aproximadamente un tercio de la población mundial es fumadora. En Uruguay la prevalencia del consumo viene descendiendo en forma sostenida como resultado de la política de control de tabaco, siendo actualmente del 22,2% en adultos y 9,2 en jóvenes.^(1,2)

Recientemente se han incorporado nuevas formas de consumo de nicotina como el cigarrillo electrónico y las pipas de agua o hookas.⁽³⁻⁶⁾

Los cigarrillos electrónicos (CE) o sistemas electrónicos de administración de nicotina, fueron creados en China en el año 2000. A nivel mundial su uso se ha incrementado alcanzando un 4% de prevalencia en el Reino Unido⁽⁷⁾ y 3,7% en Estados Unidos⁽⁸⁾, siendo creciente su utilización en adolescentes y jóvenes.^(9,10)

El CE está formado por una batería de litio, un chip inteligente con un programa que controla los circuitos, la cámara atomizadora y el cartucho; este último contiene varias sustancias como propilenglicol, glicerina, nitrosaminas, nicotina en la mayoría de los casos y otros productos como saborizantes.⁽⁵⁾ Cuando el sujeto "vapea", el atomizador se calienta, el líquido se vierte en su interior y se convierte en vapor. El propilenglicol y la glicerina, componentes fundamentales del líquido son consideradas seguros para su ingestión, pero se carece de datos sobre su seguridad cuando son inhalados.^(11,12) De hecho, ya se han identificado sustancias carcinógenas en partículas suspendidas de 2.5 micras en los lugares cerrados donde se vapea. Su rol como herramienta de ayuda a la cesación tabáquica permanece aún controversial.

Las pipas de agua (PA) se usan desde la antigüedad en el continente asiático y son utilizadas para fumar tabaco con diferentes sabores.⁽¹³⁾ En occidente han ganado popularidad entre los jóvenes, donde se las asocia con el entretenimiento, la sociabilización y la experimentación reforzando erróneamente la idea de inocuidad de la misma y de bajo potencial adictivo.^(14,15)

Las pipas de agua involucran el pasaje de aire caliente por un papel de aluminio perforado y a través de tabaco saborizado para convertirse en humo. Este burbujea por el agua antes de ser inhalado por el fumador.⁽¹⁶⁾ Aproximadamente 300 sustancias químicas han sido identificadas en el tabaco y el humo de las pipas de agua, de las cuales 82 son sustancias tóxicas como el ácido nítrico y los metales pesados (cobalto, cromo, níquel y cadmio) que están presentes en mayores concentraciones que en el cigarrillo; y 27 son carcinógenos conocidos (nitrosaminas, hidrocarburos aromáticos policíclicos, formaldehídos y bencenos).

La quema del carbón determina niveles más altos de monóxido de carbono y de hidrocarburos que en un cigarrillo tradicional y esto se correlaciona con el riesgo de provocar enfermedades pulmonares, cardíacas y cáncer. Incluso las preparaciones "libres de tabaco" - comercializadas para usuarios preocupados por la salud - contienen las mismas o mayores dosis de sustancias tóxicas, a pesar de contener menos nicotina.⁽¹⁷⁾

Fumar un solo cigarrillo conlleva la inhalación de 0.6 litros de humo, mientras que en una sesión de PA se inhalan 74.1 litros de humo.⁽¹⁸⁾

En Uruguay el conocimiento de los estudiantes y profesionales de la salud sobre el abordaje del tabaquismo de sus pacientes ha ido incrementando a medida que se han incorporado contenidos del tema en la currícula de formación de grado. En 2012, nuestro equipo de investigación reportó datos sobre conocimientos, actitudes y prácticas de los estudiantes de medicina acerca del tabaquismo.⁽¹⁹⁾ No obstante, se desconoce qué información y conocimientos se poseen sobre nuevas formas no tradicionales de consumo de nicotina como son el CE y la PA.

Este estudio se planteó como objetivo principal explorar los conocimientos, actitudes y prácticas sobre el cigarrillo electrónico y pipas de agua en los estudiantes de 5° de la Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay en el año 2015.

Metodología

Se realizó un estudio de corte transversal, descriptivo, mediante la aplicación de un cuestionario de conocimientos, actitudes y prácticas sobre CE y PA, en estudiantes de 5° año de la Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay, año 2015. El estudio se realizó como parte de un proyecto estudiantil de grado, en el marco del ciclo curricular de Metodología Científica II.

El cuestionario se realizó en formato electrónico y se envió a los participantes a través de la plataforma educativa Entorno Virtual de Aprendizaje, previa autorización de los directores de los servicios docentes.

La confección del mismo se basó en el utilizado por la Organización Mundial de la Salud y el Centro de Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos para evaluar uso y conocimientos sobre tabaquismo en estudiantes de carreras de la salud, conocido como GHPSS por su sigla en inglés Global Health Professions Students Survey.⁽²⁰⁾

Fue breve, anónimo, voluntario y auto-administrado. Los estudiantes recibieron un correo electrónico con un link para realizar el cuestionario. Se explicitó en el texto, que accediendo al link estarían otorgando su consentimiento.

En las dos semanas previas se realizaron visitas de sensibilización, en las clínicas médicas donde cursaban los estudiantes de 5° año, invitando a responder el cuestionario, si bien no se explicó la temática del mismo para evitar sesgo de información.

Para el reporte de resultados según la condición de fumador se consideró fumadores a los fumadores diarios y ocasionales y se consideró no fumadores a los ex fumadores (más de 6 meses de abstinencia), a los fumadores en abstinencia menor a 6 meses y a los no fumadores.

Los resultados se expresaron en frecuencias absolutas y relativas. Para comparar proporciones se utilizó el test de Chi cuadrado, considerándose significativo un valor-p <0,05. Se utilizó software estadístico SPSS versión 20.0.

Este estudio se realizó tras haber obtenido la aprobación del Comité de Ética de la Facultad de Medicina. Adhiere a las disposiciones del Decreto 379/008, referente a Investigación con Seres Humanos. Se cumplieron con las disposiciones de protección de los datos personales y confidencialidad.

Resultados

Del total de la población objetivo (441), 241 (54,6%) estudiantes respondieron el cuestionario.

El 72,2% fueron mujeres y la media de edad de los participantes fue de 23,63 ± desvío estándar (DE) 2,5 años.

Con respecto a la frecuencia de tabaquismo, 21,1% de los estudiantes que respondieron eran fumadores, correspondiendo 8,7 % a fumadores diarios y 12,4% a fumadores ocasionales, 1,2% eran fumadores en abstinencia menor a 6 meses, 9,5% ex-fumadores y 68,2% no fumadores.

En la tabla 1 se observan las respuestas sobre conocimientos actitudes y prácticas sobre cigarrillo electrónico y pipas de agua.

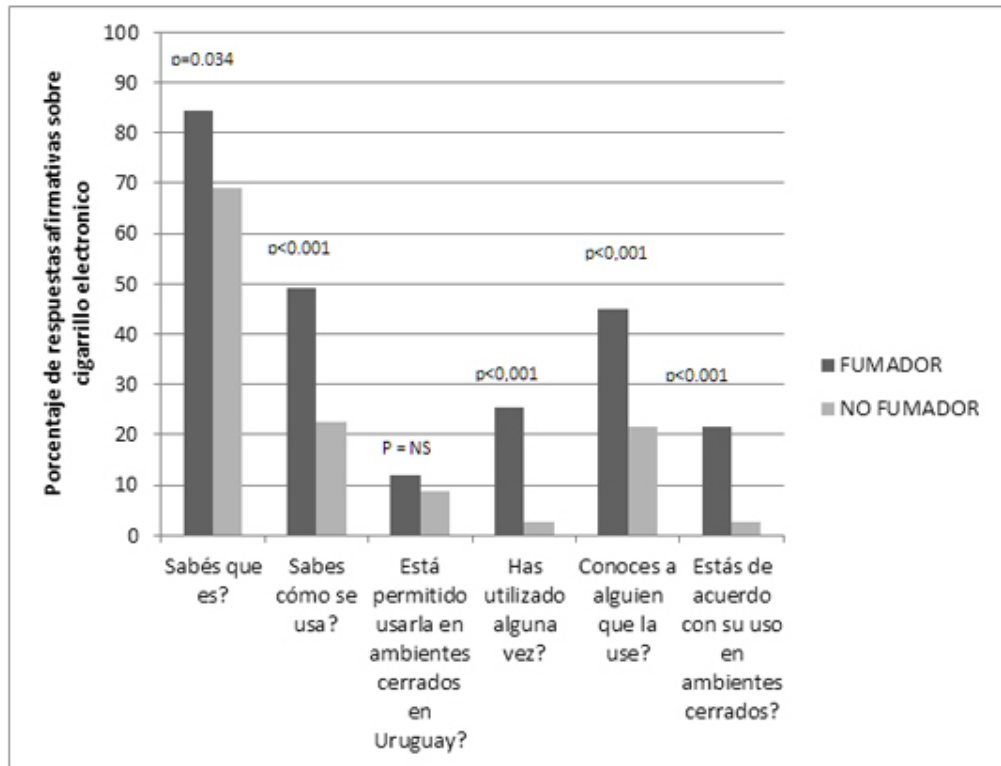
	Cigarrillo electrónico % de respuestas afirmativas	Pipas de agua % de respuestas afirmativas
¿Sabes qué es?	72,2	69,7
¿Sabes cómo se usa?	28,2	47,7
¿Está permitido en Uruguay usarlo en ambientes cerrados?	9,5	7,9
¿Has utilizado alguna vez?	7,5	31,5
¿Conoces a alguien que use?	26,6	54,8
¿Estás de acuerdo con el uso en ambientes cerrados?	6,7	14,1

Tabla 1: Respuestas sobre conocimientos, actitudes y prácticas sobre cigarrillo electrónico y pipas de agua.

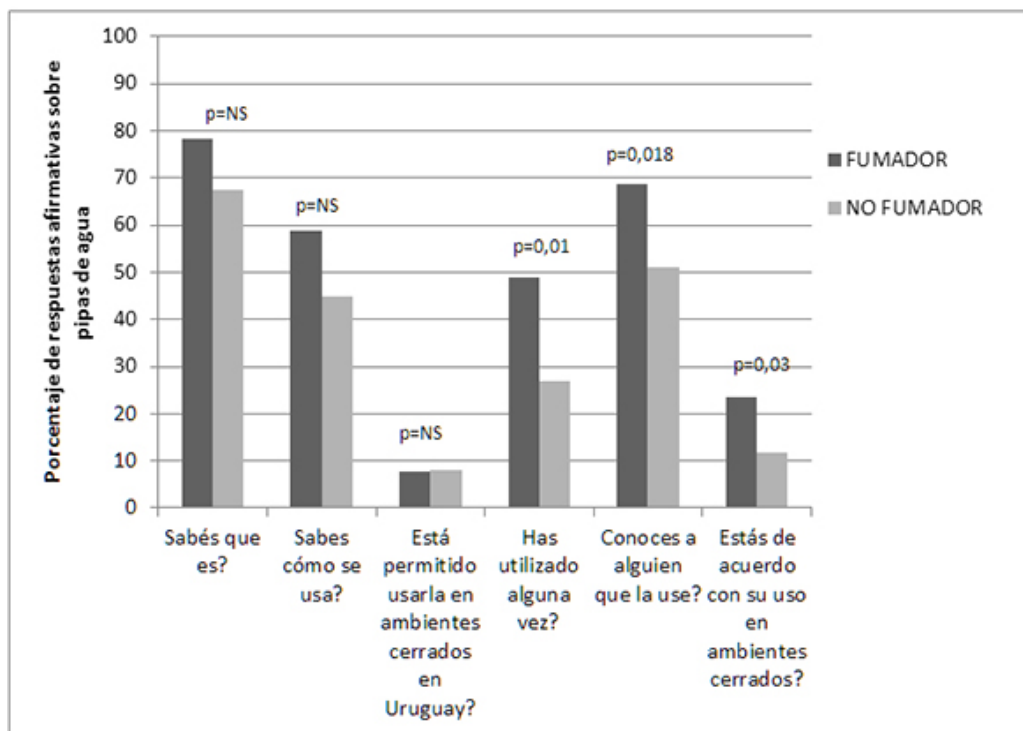
Un 44,4% reportó desconocer si el uso del CE puede provocar daños a la salud y un 88,4% desconoce qué componentes contiene un CE. Consultados sobre aspectos de regulación un 26,1% desconocía que está prohibida su venta en Uruguay.

Sobre el uso de pipa de agua, un 30,7% respondieron que es menos perjudicial que el cigarrillo tradicional, y 44% respondió que no sabe si es más o menos perjudicial.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las respuestas de los fumadores comparadas con las de no fumadores de cigarrillos tradicionales, tanto en el conocimiento y uso de estos dispositivos así como en el acuerdo de su utilización en espacios cerrados. (Gráficas 1 y 2)



Gráfica 1: Frecuencias relativas de respuestas afirmativas en conocimientos y actitudes sobre cigarrillo electrónico según condición de fumador



Gráfica 2: Frecuencias relativas de respuestas afirmativas en conocimientos y actitudes sobre pipas de agua según condición de fumador

Discusión

Este estudio mostró que entre estudiantes avanzados de Medicina, más de 4 de cada 10 desconocen que los CE pueden ser perjudiciales para la salud, y 3 de cada 10 consideran erróneamente a las pipas de agua como más inocuas que el cigarrillo de tabaco.

Se destaca que aproximadamente un tercio ha experimentado consumo de pipas de agua, y que una cuarta parte de los no fumadores la ha probado.

Un gran número de estudiantes desconoce los componentes del vapor de los cigarrillos electrónicos.

Se destaca además que una proporción, aunque menor estaría de acuerdo con el uso de la pipa de agua en ambientes cerrados, y desconoce la prohibición de utilizarlos en dichos ambientes, reglamentación vigente en nuestro país desde hace varios años, ⁽²¹⁾ y sustentada en sólida evidencia sobre las consecuencias del tabaquismo pasivo. ⁽²²⁾

La frecuencia de experimentación de CE entre los estudiantes fumadores (ver Gráfica 1) fue más alta que la encontrada en adultos en nuestro país en 2014, la Encuesta ITC- Proyecto Internacional de Evaluación de Políticas de Control del Tabaco. La misma mostró que una tercera parte de los fumadores oyó hablar de los CE, y de ellos 8% los había probado. ⁽²³⁾ Esto podría sustentar la postura de que estos dispositivos son muy atractivos para jóvenes y hasta podrían ser una vía de entrada a consumos de tabaco tradicional. ⁽²⁴⁾

Los conocimientos y prácticas de ambas modalidades variaron significativamente entre no fumadores y fumadores. En el caso del CE, la evidencia científica sobre su inocuidad y eventual utilidad como herramienta de reducción del daño y/o cesación completa es aun controversial lo que explica en parte las diferentes posturas o prácticas respecto al tema. Si bien algunos estudio aleatorizados pequeños mostraron su efectividad clínica para la cesación o reducción del consumo de tabaco, ⁽²⁵⁾ su potencial impacto negativo a nivel de salud pública, promoción del inicio del consumo en jóvenes, atracción del producto en segmentos no interesados por el tabaco tradicional, la falta de datos sobre su seguridad y la participación de la industria tabacalera en su fabricación hacen que se deba tomar cautela frente a este tema. Las diferencias encontradas entre fumadores y no fumadores en cuanto a mitos y creencias del CE y la PA fue descrito anteriormente en otro estudio de nuestro grupo investigador, en el cual se evidenció que el hecho de ser estudiante y fumador, impactó negativamente en el conocimiento sobre la efectividad del consejo médico breve para dejar de fumar y en la percepción del rol modélico del profesional de la salud frente a la comunidad. ⁽¹⁹⁾

El estudio tiene algunas debilidades. Si bien el porcentaje de respuestas obtenidas fue mayor al que se obtienen en general en las encuestas voluntarias online (que es en el entorno del 30%) ⁽²⁶⁾ existe un 45,4% que no contestó y por lo tanto los resultados deben ser tomados en forma condicional. Si bien no se puede asegurar que los que contestaron representen fielmente a la totalidad de la población, tampoco se identifica a priori alguna posible característica de los que respondieron que constituya un sesgo de selección, más que estar más motivados o interesados en participar. En caso de que la causa de no respuesta fuera el total desconocimiento del tema que los inhibiera de responder, esto no cambiaría el sentido de los resultados hallados sino que los profundizaría.

Tiene como fortaleza que al obtenerse las respuestas por vía electrónica remota, las mismas suelen ser más fidedignas que las obtenidas en forma personal, al disminuir el sesgo de complacencia. ⁽²⁷⁾

Conclusiones

Los estudiantes de 5° de la Facultad de Medicina, de la Universidad de la República conocen los nuevos dispositivos de consumo de nicotina como son el CE y la PA.

Se destaca que globalmente 1 de cada 10 ha probado CE y más de un tercio la pipa de agua, aun siendo no fumadores. Existe desconocimiento sobre los daños potenciales que confiere el uso estos dispositivos, así como su regulación en nuestro país por lo que requieren ser abordados o difundidos entre los futuros médicos.

Agradecimientos

Agradecemos a los coordinadores del curso clínico de 5° año de Facultad de Medicina, por la colaboración en la difusión de la encuesta y brindar el acceso a la misma en el Entorno Virtual de Aprendizaje, así como a todos los estudiantes que la contestaron.

REFERENCIAS

- 1- Uruguay. Instituto Nacional de Estadística Uruguay. Encuesta Continua de Hogares [en línea]. [consultado 02/08/2016] Montevideo: INE; 2014 Disponible en: <http://www.ine.gub.uy/encuesta-continua-de-hogares1> .
- 2- Uruguay. Presidencia de la República, Junta Nacional de Drogas Uruguay, Observatorio Uruguayo de Drogas. 6° Encuesta Nacional sobre Consumo de Drogas en Estudiantes ed Enseñanza Media[en línea]. [consultado 02/08/2016] Montevideo: JND; 2014. Disponible en: http://www.sutabacologia.org.uy/secretaria/biblioteca/epidemiologia/6aencuesta_drogasensmedia_jnd_2014.pdf
- 3- Palazzolo DL. Electronic Cigarettes and Vaping: A New Challenge in Clinical Medicine and Public Health. A Literature Review. *Front Public Health*. 2013;1:56.
- 4- Organización Mundial de la Salud. Sistemas electrónicos de administración de nicotina[en línea]. Conferencia de las Partes en el Convenio Marco de la OMS para el Control del Tabaco. [consultado 2/07/2016] OMS; 2014. Disponible en: <http://www.who.int/iris/handle/10665/147807>
- 5- Protano C, Milia LM Di, Orsi GB, Vitali M. Electronic cigarette: a threat or an opportunity for public health? State of the art and future perspectives. *Clin Ther*. 2015;166(1):32–7.
- 6- Cobb CO, Shihadeh A, Weaver MF, Eissenberg T. Waterpipe tobacco smoking and cigarette smoking: A direct comparison of toxicant exposure and subjective effects. *Nicotine Tob Res*. 2011;13(2):78–87.
- 7- La Torre G, Mipatrini D. Country-level correlates of e-cigarette use in the European Union. *Int J Public Health*. 2016;61(2):269–75.
- 8- Schoenborn C, Gindi R. Electronic cigarette use among adults: United States, 2014. *Natl Cent Heal Stat*. 2015;(217):1–7.
- 9- España. Ministerio de Sanidad Servicios sociales e Igualdad, Dirección General Salud Pública, Calidad e Innovación. Informe sobre los cigarrillos electrónicos: situación actual , evidencia disponible y regulación[en línea]. Madrid: MSSSI; [consultado 02/082016] 2014.Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/proteccionSalud/tabaco/docs/InformeCigarrilloselectronicos.pdf>
- 10- García RC. El desafío de los cigarrillos electronicos. *Aten Primaria*. 2015;46(6).
- 11- Orellana-barrios MA, Payne D, Mulkey Z, Nugent K. Electronic Cigarettes — A Narrative Review for Clinicians. *Am J Med*. 2015;128(1):674–81.
- 12- Ruiz CAJ, Reina SS, de Granda Orive JI, Minaya JS-C, de Higes Martinez E, Miranda JAR, et al. El cigarrillo electrónico. Declaración oficial de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) sobre la eficacia, seguridad y regulación de los cigarrillos electrónicos. *Arch Bronconeumol*. 2014;50(8):362–7.
- 13- Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [en línea].. Atlanta: CDC; [Consultado junio 2016] 2013. Disponible en: http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/fact_sheets/tobacco_industry/hookahs/.
- 14- Akl E, Ward KD, Bteddini D, Khaliel R, Alexander AC, Loutfi T, et al. The allure of the waterpipe: a narrative review of factors affecting the epidemic rise in waterpipe smoking among young persons globally. *Tob Control*. 2015;24(Suppl 1):13–21.
- 15- El-Zaatari ZM, Chami HA, Zaatari GS. Health effects associated with waterpipe smoking. *Tob Control*. 2015;24(Suppl 1):i31–43.
- 16- Maziak W, Taleb ZB, Bahelah R, Islam F, Jaber R, Auf R, et al. The global epidemiology of waterpipe smoking. *Tob Control*. 2014;24(Suppl 1):i3–12.
- 17- Shihadeh A, Schubert J, Klaiany J, Sabban M El, Luch A, Saliba N. Toxicant content, physical properties and biological activity of waterpipe tobacco smoke and its tobacco-free alternatives. *Tob Control*. 2015;24 (Suppl 1):i22–30.
- 18- Primack BA, Carroll MV, Weiss PM, Shihadeh AL, Shensa A, Farley ST, et al. Systematic review and meta-analysis of inhaled toxicants from waterpipe and cigarette smoking. *Public Health Rep*. 2016;131(1):76–85.

- 19- Llambí L, Barros M, Parodi C, Blanco L, Esteves E, Cora M, et al. Conocimientos, creencias prácticas y actitudes con respecto al consumo de tabaco de estudiantes de Medicina de primer año en Uruguay , 2009. *Rev Med Urug.* 2012;28(1):4–12.
- 20- Centers for Disease Control and Prevention. Global Tobacco Surveillance System Data (GTSSData). Global Health Professions Students Survey [en línea]. [consultado: 2 agosto 2016] 2016. Disponible en: <http://nccd.cdc.gov/gtssdata/Ancillary/Documentation.aspx?SUID=3&DOCT=1>
- 21- Uruguay. Leyes, Decretos. Poder Legislativo del Uruguay. Ley 18.256 Control del Tabaquismo. Montevideo: IMPO; 2008.
- 22- Oberg M, Jaakkola MS, Woodward A, Peruga A, Prüss-Ustün A. Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries. *Lancet*; 2011 ;377(9760):139–46.
- 23- Proyecto ITC (Agosto 2014). Informe National ITC Uruguay. Resultados de los Relevamientos 1 a 4 de la Encuesta (2006-12). Universidad de Waterloo, Waterloo, Ontario, Canadá; Centro de Investigación para la Epidemia del Tabaquismo y Universidad de la República. Montevideo; 2014.
- 24- Barrington-Trimis JL, Urman R, Berhane K, Unger JB, Cruz TB, Pentz MA, et al. E-Cigarettes and Future Cigarette Use. *Pediatrics. Am Acad Pediatrics*; 2016;e20160379.
- 25- Bullen C, Howe C, Laugesen M, McRobbie H, Parag V, Williman J, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial. *Lancet.*; 2013 ;382(9905):1629–37.
- 26- Nulty DD. The adequacy of response rates to online and paper surveys: what can be done? *Assess Eval High Educ.* 2008;33(3):301–14.
- 27- Kreuter F, Presser S, Tourangeau R. Social desirability bias in CATI, IVR, and Web surveys the effects of mode and question sensitivity. *Public Opin Q*; 2008;72(5):847–65.

Caso clínico

Aneurisma “de novo” Reporte de un caso y revisión de la literatura

Aneurysm “de novo” Case report and literature review

Dr. Ignacio Aramburú ⁽¹⁾

Residente de Neurocirugía

Dra. Alejandra Jaume ⁽¹⁾

Residente de Neurocirugía

Dra. Mariana Romero ⁽¹⁾

Residente de Neurocirugía

Dr. Edgardo Spagnuolo ⁽²⁾

Neurocirujano. Jefe del Servicio de Neurocirugía del Hospital Maciel.

RESUMEN

Introducción: Un aneurisma se define “de novo” cuando aparece en una angiografía repetida y no se veía en un estudio previo, siendo un requisito fundamental que los estudios vasculares realizados al pacientes sean de buena calidad. La mayor parte de los trabajos publicados, corresponden a pacientes que sufrieron una hemorragia subaracnoidea a consecuencia de la rotura de un nuevo aneurisma. Si bien su frecuencia es muy baja, en determinados pacientes (jóvenes, hipertensos, fumadores, aneurismas múltiples), se sugiere un seguimiento angiográfico por un largo periodo de tiempo. Hacer el diagnóstico de estos aneurismas antes de que se rompan, mejoraría sustancialmente el pronóstico.

Materiales y Método: Se presenta un caso clínico, de un paciente que presentó una hemorragia subaracnoidea complicada con hematoma subdural agudo por rotura de un aneurisma, que por definición resulto ser “de novo”. Se realiza una puesta al día sobre esta patología.

Discusión: La incidencia de aparición de aneurismas “de novo” oscila alrededor del 1 %, y el intervalo transcurrido entre el primer estudio angiográfico y la manifestación del mismo es variable, en promedio 10 años. Su presencia aumenta el riesgo de hemorragia subaracnoidea hasta en 6 veces. Hay distintos factores de riesgo, que aumentan la probabilidad de presentar estos aneurismas, que de tenerlos en cuenta, nos permitirían realizar un seguimiento adecuado y llegar en muchos casos a un diagnóstico oportuno.

Conclusiones: Si bien los aneurismas “de novo” tienen una incidencia baja, pacientes que tienen hemorragia subaracnoidea, especialmente mujeres jóvenes, deberían tener un seguimiento angiográfico de no menos de 10 años. La detección de estos aneurismas antes de que causen un sangrado, mejora sustancialmente el pronóstico, dado que la morbimortalidad es mucho más baja con el tratamiento de los aneurismas no rotos.

Palabras clave: aneurisma “de novo”, hemorragia subaracnoidea, epidemiología, factores de riesgo, screening.

ABSTRACT

Introduction: An aneurysm is defined as “de novo”, when it appears in a repeated angiography and not seen in a previous study, being a fundamental requirement that vascular studies the patients are of good quality. Most of the published works are for patients who suffered a subarachnoid hemorrhage due to rupture of a new aneurysm. Although their frequency is very low, in certain (young, hypertension, smoking, multiple aneurysms) patients, angiographic follow-up for a long period of time is suggested. Making the diagnosis of these aneurysms before they rupture, substantially improve the prognosis.

Materials and Methods: A case who presented a complicated subarachnoid hemorrhage with acute subdural hematoma due to rupture of an aneurysm, which by definition turned out to be “de novo” is presented. An update on this pathology was performed.

Discussion: The incidence of occurrence of “de novo” aneurysms hovers around 1%, and the interval between the first angiographic study and the manifestation of it is variable, on average 10 years. Its presence increases the risk of subarachnoid hemorrhage up to 6 times.

There are several risk factors that increase the probability of these aneurysms, which take them into account, they allow us to properly track and in many cases get a timely diagnosis.

Conclusions: Although “de novo” aneurysms have a low incidence, patients with subarachnoid hemorrhage, especially young women, should have angiographic follow-up of no less than 10 years. The detection of these aneurysms before they cause an subarachnoid hemorrhage, substantially improves prognosis, since morbidity and mortality is much lower with the treatment of unruptured aneurysms.

Key words: “novo” aneurysm, subarachnoid hemorrhage, epidemiology, risk factors, screening

Recibido: 21/8/16 - Aceptado: 6/10/16

Departamento e Institución responsables: (1) Servicio de Neurocirugía. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Montevideo – Uruguay. (2) Servicio de Neurocirugía. Hospital Maciel. Administración Servicios de Salud del Estado (ASSE). Montevideo – Uruguay.

Correspondencia: Dr. Ignacio Aramburú. Cátedra de Neurocirugía. Piso 2. Hospital de Clínicas. Av Italia s/n. Montevideo-Uruguay.

Introducción

La hemorragia subaracnoidea (HSA) provocada por la rotura de un aneurisma intracraneano, tiene una elevada morbimortalidad. A pesar de los avances en el tratamiento de esta patología, los casos fatales siguen ocurriendo en un porcentaje elevado próximo al 40% ^(1,2).

La incidencia de HSA en Uruguay es de 8 casos por 100 mil habitantes por año, y la prevalencia de aneurisma no roto en la población general se estima en un rango del 1 al 4% ⁽¹⁻⁴⁾. El riesgo de HSA de un aneurisma no roto es de aprox. 1,5% anual, acumulable ^(3,4).

Sabemos que, no solo es importante identificar pacientes con aneurismas no rotos, sin historia previa de HSA, sino también controlar pacientes que tienen diagnóstico de aneurisma intracraneano previo, dado que existe el riesgo de tener nuevos aneurismas, sabiendo de todas maneras, que estos son poco frecuentes ^(1,5).

Un aneurisma se define como “de novo” cuando aparece en una angiografía repetida y no se veía en un estudio previo, siendo un requisito fundamental que los estudios vasculares realizados al pacientes sean de buena calidad (en cuanto a enfoques, etc.). El ejemplo más frecuente en la práctica neuroquirúrgica es aquel paciente que es intervenido quirúrgicamente de un aneurisma que sangró (o más de uno) y que fue eliminado de la circulación oportunamente y en el cual un nuevo estudio vascular diferido evidencia la aparición de un nuevo aneurisma no presente previamente.

Es de gran importancia realizar el diagnóstico precoz de estos aneurismas, antes de que causen una HSA, este hecho mejora sustancialmente el pronóstico en estos pacientes, dado que esta patología tiene una alta morbimortalidad.

En este trabajo, analizamos un caso clínico y actualizamos el tema, a los efectos de contar con herramientas que nos permitan captar pacientes con factores de riesgo, y poder así realizar un diagnóstico oportuno.

Caso clínico

Sexo femenino, 60 años. Como antecedentes presenta hipertensión arterial y en 2011 una HSA, diagnosticándose mediante arteriografía tres aneurismas a izquierda (dos a nivel de la arteria cerebral media y otro carótida comunicante posterior). Se opera realizándose el clipado de los mismos (Figura 1). La angiografía de la carótida derecha era normal. Presenta buena evolución, quedando al alta sin secuelas.



Figura 1: Angiografía preoperatoria realizada en 2011. (A) Carótida izquierda, enfoque oblicuo anterior izquierdo, se evidencian los 3 aneurismas. (B) Carótida derecha en la cual no se observa aneurisma

En marzo de 2015 ingresa al Hospital Maciel por cefalea y depresión de conciencia. Del examen físico destacamos: paciente con sondo oro-traqueal, escala de coma de Glasgow 6. Episodio transitorio de midriasis a derecha que revierte con tratamiento médico. Tomografía de cráneo (TC) evidencia voluminoso hematoma subdural agudo hemisférico derecho, con severo efecto de masa. A izquierda presenta la secuela del abordaje y clips de cirugía previa (Figura 2). Con la administración de contraste intravenoso se observa una imagen redondeada a nivel de la bifurcación silviana derecha, lo que se interpretó como un aneurisma silviano derecho (Figura 3 A).

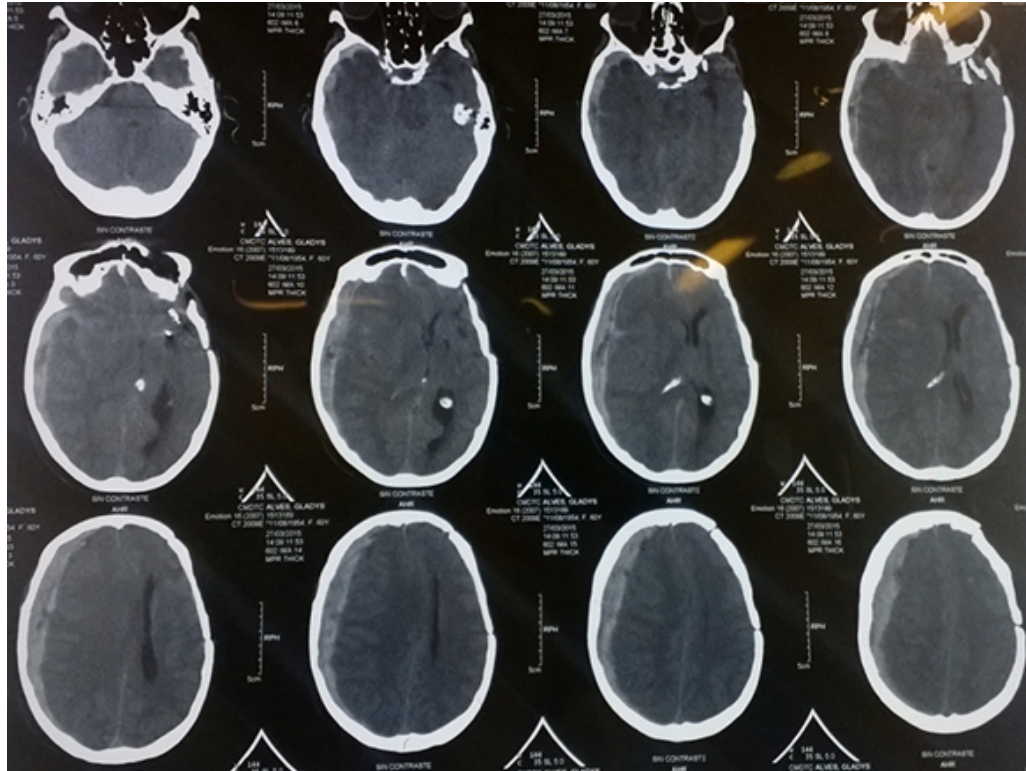


Figura 2: Tomografía que evidencia hematoma subdural agudo a derecha con severo efecto de masa, secuela del abordaje a izquierda con artefacto de los clips.

La paciente es intervenida quirúrgicamente de emergencia, se realiza evacuación del hematoma subdural agudo y clipado del aneurisma silviano, dejando descompresiva lateral derecha (Figura 3 B). El postoperatorio transcurre en cuidados intensivos, con evolución neurológica lenta pero favorable. Como complicación presentó hipotensión intracraneana con repercusión neurológica, requiriendo la colocación precoz del colgajo óseo. Se otorga el alta al mes del ingreso. Actualmente está sin déficit focal neurológico.

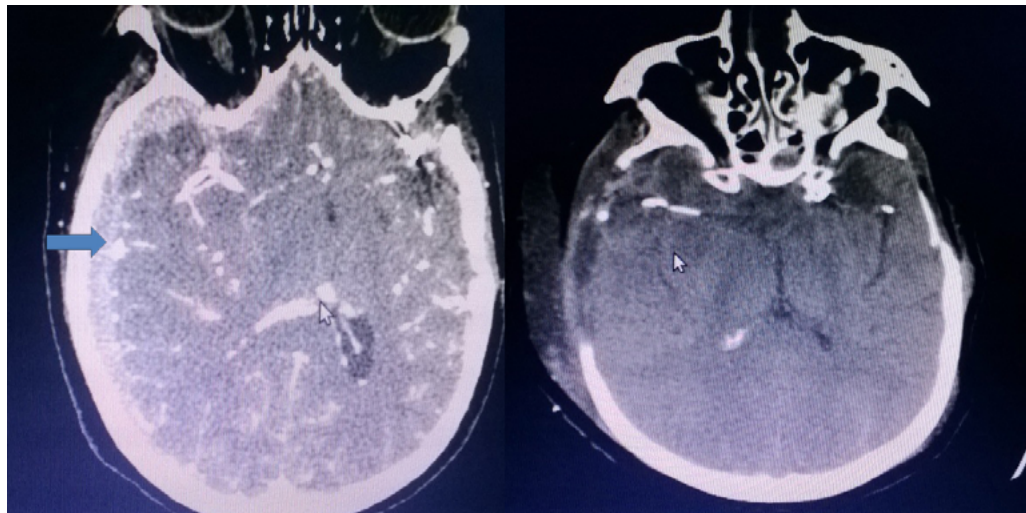


Figura 3: Tomografía pre y postoperatoria. (A) A la izquierda, se observa con contraste una imagen sugestiva de aneurisma (flecha). (B) A derecha se observa secuela de descompresiva y clips a nivel de cisterna silviana.

Discusión

Como se mencionó anteriormente en la definición de aneurisma “de novo”, se requiere que en la angiografía previa en la que no aparece el mismo, sea de buena calidad, por lo que debe contener proyecciones oblicuas necesarias para descartar pequeños aneurismas que puedan pasar desapercibidos, sobre todo de la arteria comunicante anterior y bifurcación de arteria cerebral media, donde pueden pasar desapercibidos ^(6,7). Algunos autores mencionan que cuando la arteriografía no cumple con los requisitos anteriores, se hablaría de “probable aneurisma de novo”, ya que podría haber un aneurisma previo pequeño y no observarse en el estudio anterior ⁽²⁾.

En este caso clínico, dada la emergencia del mismo, no se realizó una segunda arteriografía. De todos modos, en la TC con contraste, se evidencia una imagen sugestiva de aneurisma, lo cual se confirmó en el intraoperatorio.

La historia natural de estas lesiones y el beneficio de realizar un seguimiento para detectar nuevos casos aún no está claro ⁽¹⁾.

La primera descripción de un aneurisma “de novo” fue publicado por Graf y Hambry en 1964, en un paciente fallecido 3 años y medio después de haber sido operado de un aneurisma de arteria cerebral media derecha, a consecuencia de la rotura de un aneurisma en espejo de arteria cerebral media, que no se visualizaba en estudio previo ⁽⁷⁾.

La mayoría de las publicaciones son de reporte de casos dado que es una patología poco frecuente, por lo que muchos de sus aspectos aún se desconocen y no es posible tomar conclusiones con valor estadístico ⁽⁸⁾.

Las primeras publicaciones, corresponden generalmente a enfermos tratados de aneurismas cerebrales por métodos indirectos de ligadura de la arteria carótida cervical, que desarrollaban posteriormente nuevos aneurismas intracraneales. La formación de estos se supone estaría en relación con cambios hemodinámicos, secundarios a la ligadura cervical, por lo que se los consideraban como aneurisma de hiperflujo. En ese momento se estimaba una incidencia de hasta un 4 %. Sin embargo, cuando esta técnica cayó en desuso, los aneurismas nuevos siguieron apareciendo con similar frecuencia ^(7,9,10).

Los aneurismas “de novo”, apoyan al origen adquirido de los aneurismas intracraneales. Estos se forman al igual que el resto de los aneurismas en pequeñas zonas donde la pared arterial es más débil, sobre todo en los sectores de bifurcación arterial, donde la capa muscular es más fina e incluso está ausente. En estos sectores debilitados actuarían factores degenerativos (arterioesclerosis) y hemodinámicos, los cuales originan dilataciones pre aneurismáticas que evolucionan más tarde a auténticos aneurismas ^(1,7,11). Hay patologías que se relacionan con alteraciones del tejido conjuntivo, que se plantean favorecen la formación de aneurismas, siendo por lo tanto factores de riesgo no modificables, inherentes al paciente, entre las cuales está el síndrome de Ehlers-Danlos, enfermedad de riñón poliquístico, coartación de aorta, etc. ^(4,12,13).

La presencia de aneurismas “de novo”, puede ser considerada como una forma de presentación de aneurismas múltiples. Dado que se estima que la tasa de crecimiento, es similar para todos los aneurismas, en caso de aneurismas múltiples, cada uno aparece en diferentes momentos en el tiempo, por lo que en el momento del diagnóstico pueden tener diferentes tamaños. Este hecho a su vez, argumentaría que la presencia de aneurismas múltiples es un factor de riesgo para la formación de nuevos aneurismas en la evolución, como veremos más adelante ^(6,14).

La incidencia anual estimada de aneurismas “de novo” es de 0,28 a 1,8%, aunque hay otros autores que mencionan hasta un 4%, especialmente en los pacientes de edad pediátrica donde este porcentaje aumenta ^(1,5,7,8,12,15,16). Robin F. Koeleveld y cols mencionan que dado que la mayoría de los pacientes no se estudian en la evolución, la incidencia real de aneurismas nuevos puede ser más alta, ya que si no causan una HSA, no se diagnosticarían por otra causa ⁽⁵⁾.

El intervalo de aparición de estos aneurismas es de 6,7 a 15,5 años, con un promedio de 10 años ^(1,5,7,8,12,17,18). Hay otros autores como Hernesniemi que refieren un intervalo más amplio de 5 a 34 años, con un promedio de 15 años ^(6,11). Tonn y cols en su publicación de 1999, encontraron un intervalo menor de 3 a 6 años, sin embargo este intervalo parece ser menor en pacientes con hipertensión arterial ^(8,17). En cambio otros autores como Joanna Wang y cols observaron que la mayoría de los aneurismas nuevos fueron detectados en los primeros 2 años luego del tratamiento inicial ⁽¹⁾. La gran variabilidad de estos datos, podría corresponder como ya mencionamos, a que es una patología poco frecuente y en los distintos trabajos se llega a la conclusión con unos pocos pacientes.

En pacientes que presentaron HSA, y tienen aneurismas “de novo”, el riesgo de un nuevo episodio de HSA es 3 a 6 veces mayor, también se ha encontrado esta correlación en pacientes hipertensos y fumadores ^(1,6,8,12,14,17,19). Päivi Koroknay-Pál y cols publicaron un trabajo de pacientes en edad pediátrica con HSA; ellos observaron que, de ser estos pacientes fumadores en la etapa adulta tienen un factor de riesgo independiente para la formación de nuevos aneurismas en la evolución ⁽¹⁵⁾. Todos los trabajos concuerdan que otro factor de riesgo es el sexo femenino, dado que la gran mayoría de los pacientes con aneurismas nuevos son mujeres ^(6-8,12). Resulta obvio pensar que el tratamiento realizado (clip o coil), en el aneurisma previo, no incide como factor de riesgo para la aparición y rotura de un nuevo aneurisma ⁽⁸⁾.

La causa más común de HSA luego de un clipado correcto de aneurisma (88% aprox. de los casos), es la rotura de un nuevo aneurisma, cuya incidencia anual ya mencionamos, otra causa es la recurrencia del aneurisma clipado, lo cual es de alrededor del 0,5% por año para los aneurismas clipados “correctamente” (12,15,20).

Nunung Nur Rahmah y cols señalan que cerca del 30% de los pacientes con nuevos aneurismas, presentan historia familiar de HSA, por lo que se plantea como un factor de riesgo (8).

Otro factor de riesgo que mencionan algunos autores, es la presencia de aneurismas múltiples, lo que concuerda con la teoría de que los diferentes aneurismas aparecen en distintos momentos en el tiempo (1,16). Este hecho esta en relación a nuestra paciente, la cual en un principio fue tratada de aneurismas múltiples.

Hernesniemi y cols en 1993 publican un trabajo donde incluyo 13 pacientes. Observando que los pacientes que presentaron aneurismas “de novo”, fueron en promedio 10 años más jóvenes al momento de la primera HSA (39 vs 49 años) que el resto de los pacientes (6). También llego a la conclusión de que los pacientes que tienen una HSA a los 40 años o menos, y sobre todo si son mujeres, se beneficiarían de un seguimiento angiografico a largo plazo de 5 años o más (6).

Con respecto a la localización de estos aneurismas, los mismos se reparten sin preferencia especial, entre las principales arterias del sector anterior del polígono de Willis, siendo muy raros en el sector vertebro basilar (7,16,21). Diferentes trabajos coinciden en que la topografía más frecuente es a nivel de la arteria cerebral media (8, 22); sin embargo hay algunos casos raros publicados como el de M. Soto y cols en 1966, que describen un caso excepcional de aneurisma “de novo” en el sector distal de la arteria cerebral anterior con sangrado y hematoma a nivel del septum pellucidum (7).

Nunung Nur Rahmah y cols en un trabajo publicado en 2011 encontraron hasta un 20% de aneurismas “de novo” en el sector posterior, sobre todo en pacientes mayores de 60 años. Además observaron que su ocurrencia contralateral, se correlaciona con la presencia de aneurismas múltiples en la primera admisión, si bien estos son poco frecuentes, cerca del 10%.

Otros autores con menor número de casos encontraron hasta un 30% de aneurismas contralaterales (8). Esto concuerda con el caso analizado, dado que la paciente presento en un primer momento tres aneurismas del lado izquierdo, y el nuevo aneurisma aparece del lado contralateral.

Con respecto al caso planteado, si bien en el momento inicial de la primer HSA la paciente tiene 56 años, lo cual se contrapone con lo antes dicho, de que los pacientes más jóvenes tienen mayor riesgo de presentar nuevos aneurismas, de todas maneras presenta varios factores de riesgo de importancia como son, el sexo femenino, hipertensión arterial, y la presencia de aneurismas múltiples.

En un trabajo publicado en 2005 por Warner y cols, observaron que un seguimiento cada 5 años hasta los 70 años, luego del primer episodio de HSA, se asocia con disminución de la recurrencia de HSA y aumento en la expectativa de vida, pero disminuye la calidad de vida, debido a que el paciente queda con temor por la probabilidad de tener otro aneurisma y una nueva HSA (2).

Algunos autores recomiendan el seguimiento sobre todo a ciertos pacientes: fumadores, jóvenes, de sexo femenino con hipertensión arterial (1,12).

Sin embargo, en lo que sí coinciden los diferentes trabajos, es que se recomienda un seguimiento, en los primeros 10 años, con un estudio vascular cada 5 años, ya sea angiografía, angio Tomografía o angio Resonancia, dado que hoy en día cualquiera de estas modalidades de estudio en 3D, nos permiten diagnosticar pequeños aneurismas que antes pasaban desapercibidos. El mismo debe ser más estricto en pacientes con algunos de los siguientes factores de riesgo, sexo femenino, fumadores, hipertensos y la presencia de aneurismas múltiples. De esta manera se calcula que más del 50% de los aneurisma nuevos pueden ser encontrados antes de que se rompan, lo cual mejoraría el pronóstico (1,2,5,8,12,15,16,18).

Conclusiones

Los aneurismas “de novo” son una patología poco frecuente, por lo que actualmente sigue siendo un tema poco claro. De todas maneras, tras la revisión realizada, se puede concluir que, si bien no es justificable realizar seguimiento en todos los pacientes, hay cierto grupo

de pacientes en los cuales, es recomendable el mismo con estudio vascular (angiografía, angio Tomografía o angio Resonancia), por lo menos dentro de los primeros 10 años, con una frecuencia cada 5 años. Este grupo selectos de paciente, son los que presentan los factores de riesgo ya analizados, los cuales están en relación a un aumento de la probabilidad de formación de aneurismas “de novo”. De tomar en cuenta estos hechos, se podría diagnosticar gran parte de dichos aneurismas antes de que puedan sangrar, lo cual mejora en gran medida la morbimortalidad y por ende el pronóstico.

Bibliografía

- 1- Wang Joanna Y ; Smith Ryan , MD; Xiaobu Ye, MD; Yang Wuyang , MD; Justin M. Caplan, y col. Serial Imaging Surveillance for Patients With a History of Intracranial Aneurysm: Risk of De Novo Aneurysm Formation. *Neurosurgery* 0:1–11, 2015
- 2- Wermer M. J. H; Van der Schaaf I. C, Velthuis B. K; Algra A; Buskens E. and Rinkel G. Follow-up screening after subarachnoid haemorrhage: frequency and determinants of new aneurysms and enlargement of existing aneurysms. *Brain* 128, 2421–2429; 2005
- 3- Jaume A, Aramburu I, Perna A, Spagnuolo E, Aboal C, Pereda P, et al. Incidencia de la hemorragia subaracnoidea espontanea en Montevideo: estudio multicentrico. En: 5to. Congreso Uruguayo De Neurología; 2013; Montevideo: Neuro2013 Internacional; 2014.
- 4- Nahed BV, Bydon M, Ozturk AK, Bilguvar K, Bayrakli F, Gunel M. Genetics of intracranial aneurysms. *Neurosurgery*. 2007;60(2):213-25
- 5- Koeleveld RF, Heilman CB, Klucznik RP, Shucart WA. De Novo Development of an Aneurysm: Caso Report. *Neurosurgery*. 1991;29(5):756-9.
- 6- Rinne JK, Hernesniemi JA. De Novo Aneurysms: Special Multiple Intracranial Aneurysms. *Neurosurgery*. 1993;33(6):981-5.
- 7- Soto M, Zapirain JM, Navajas B, Massó J, Recondo JA. Aneurisma de novo y hematoma del septum pellucidum. *Neurocirugía* 1996; 7:41-45.
- 8- Rahmah NN, Horiuchi T, Kusano Y, Sasaki T, Hongo K. De Novo Aneurysm: Case Reports and Literature Review *Neurosurgery*. 2011;69(3):E761-6.
- 9- Arnaout OM, Rahme RJ, Aoun SG, Daou MR, Batjer HH, Bendok BR. De Novo Large Fusiform Posterior Circulation Intracranial Aneurysm Presenting With Subarachnoid Hemorrhage 7 Years After Therapeutic Internal Carotid Artery Occlusion: Case Report and Review of the Literature. *Neurosurgery*. 2012 Sep;71(3):E764-71. doi: 10.1227/NEU.0b013e31825fd169.
- 10- Kono K, Masuo O, Nakao N, Meng H. De Novo Cerebral Aneurysm Formation Associated With Proximal Stenosis. *Neurosurgery*. 2013;73(6):E1080-90. doi: 10.1227/NEU.0000000000000065.
- 11- Alfano JM, Kolega J, Natarajan SK, Xiang J, Paluch RA, Levy EI, et al. Intracranial Aneurysms Occur More Frequently at Bifurcation Sites That Typically Experience Higher Hemodynamic Stresses. *Neurosurgery*. 2013 Sep;73(3):497-505. doi: 10.1227/NEU.0000000000000016
- 12- Kim DH, Jung JY, Lee JW, Huh SK, Lee KC. A Clinical Analisis of Twelve Cases of Ruptured Cerebral De Novo Aneurysms. *Yonsei Med J*. 2007; 48(1):30-4.
- 13- Ronkainen A, Hernesniemi J, Tromp G. Special Features of Familial Intracranial Aneurysms: Report of 215 Familial Aneurysms. *Neurosurgery*. 1995;37(1):43-6.
- 14- Kurokawa T, Harada K, Ishihara H, Fujisawa H, Kato S, Kajiwara K, et al. De novo aneurysm formation on middle cerebral artery branches adjacent to the anastomotic site of superficial temporal artery - middle cerebral artery bypass surgery in two patients: technical case report. *Neurosurgery*. 2007;61(5 Suppl 2):E297-8; discussion E298. doi: 10.1227/01.neu.0000303983.19375.a3.
- 15- Koroknay-Pál P, Niemelä M, Lehto H, Kivisaari R, Numminen J, Laakso A, et al. De Novo and Recurrent Aneurysms in Pediatric Patients With Cerebral Aneurysms. *Stroke*. 2013;44(5):1436-9.
- 16- Tkachev VV, Usachev AA, Shagal LV. ; Lepshokov .K. ; Muzlaev G.G. . Management of De Novo aneurysms of supra-, infratentorial locations. *Neurosurgery* 71:905-909, 2012
- 17- Tonn Ji, Hoffmann O, Hofmann E, Schlake HP, Sörensen N, Roosen K. “De novo” formation of intracranial aneurysms: who is at risk? *Neuroradiology*. Sep;41(9):674-9, 1999
- 18- Yoneoka Yi, Takeda N, Akira I, Ibuchi Y, Kumagai T, Sugai T, Takeda KI, Ueda K. Ruptured de novo intracranial aneurysms. *Acta Neurochir (Wien)*. 146(9):979-81, Sep; 2004

- 19- O Bray R, Clatterbuck R, Olvi A, Tamargo R, Murphy KJ, Gailloud P. De Novo Aneurysm Formation 6 and 22 Months after Initial Presentation in Two Patients. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003;24(9):1811-3.
- 20- Kivisaari RP, Porras M, Ohman J, Siironen J, Ishii K, Hernesniemi J. Routine cerebral angiography after surgery for saccular aneurysms: is it worth it? *Neurosurgery.* 2004;55(5):1015-24.
- 21- Schebesch KM, Doenitz C, Zoepfel R, Finkenzeller T, Brawanski A. Recurrent Subarachnoid hemorrhage caused by a de novo basilar tip aneurysm developing within 8 weeks after clipping of a ruptured anterior communicating artery aneurysm: Case report. *Neurosurgery* 2008; 62: E259–E260. doi: 10.1227/01.NEU.0000311087.19261.0A.
- 22- Van der Schaaf I.C. , MD; Velthuis B.K. , MD; Wermer M.J.H. , MD; Majoie C. , MD; T. y col. On behalf of the ASTRA Study Group. New Detected Aneurysms on Follow-Up Screening in Patients With Previously Clipped Intracranial Aneurysms Comparison With DSA or CTA at the Time of SAH. (*Stroke.* 36:1753-1758; 2005

Caso clínico

Craniectomía decompresiva en el ACV isquémico. Reporte de 8 casos.

Decompressive craniectomy in ischemic ACV.
Report of 8 cases.

Dra. Alejandra Jaume
Residente de Neurocirugía

Dr. Ignacio Arambú
Residente de Neurocirugía

Dr. Gabriel Castelluccio
Residente de Neurocirugía

Dra. Maria Cabrera
Residente de Neurocirugía

Dra. Verónica Bentancourt
Residente de Neurocirugía

Dr. Pablo Díaz
Residente de Neurocirugía

Dra. Mariana Romero
Residente de Neurocirugía

Dr. Carlos Aboal
Profesor Agregado Neurocirugía

RESUMEN

Introducción: El accidente cerebrovascular es la patología más costosa que existe, siendo la segunda causa de muerte y la primera causa de discapacidad. El aumento de la expectativa de vida en la población en general, ha determinado un incremento en la prevalencia de factores de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad. En el año 2012, murieron 2.542 uruguayos por esta patología, o sea, 7 personas por día.

Métodos: Se realizó un análisis retrospectivo, en el Hospital de Clínicas, de todos los pacientes que ingresaron con el planteo de accidente cerebrovascular isquémico, desde agosto del 2014, hasta el mismo mes del 2015 (un año de periodo). De un total de 139 pacientes a los cuales se les diagnosticó accidente cerebrovascular isquémico, 8 casos (5,8%) requirieron craniectomía decompresiva, que son los que se analizan en el presente trabajo.

Resultados: Se trata de 6 hombres y 2 mujeres. La edad promedio fue de 54,8 años (rango 36-71 años). El motivo de consulta fue variado, y un 75 % presentó más de 16 puntos en la escala del National Institutes of Health Stroke Scale al momento del ingreso. Al 50% de los pacientes incluidos se les realizó factor activador del plasminógeno recombinante (rTPA) intravenoso. Ningún paciente se completó con estudio vascular de manera precoz. Solo 5 pacientes ingresaron a la unidad de accidente cerebrovascular. En el 75% de los casos se realizó la craniectomía decompresiva a menos de 48 horas de instalado el ictus. El 37,5% de los pacientes fallecieron antes de los 15 días del episodio, y el 62,5% sobrevivieron con una escala de Rankin modificada (mRS) igual o mayor a 3.

Conclusiones: Los pacientes con accidente cerebrovascular isquémico deben ser atendidos por un equipo multidisciplinario, con todas las herramientas necesarias y demostradas como nivel de evidencia clase 1A (unidad de accidente cerebrovascular; factor activador del plasminógeno recombinante intravenoso, y tratamiento endovascular) para brindarle al paciente el tratamiento más eficaz que permita una adecuada y precoz rehabilitación. La craniectomía decompresiva tiene indicación (nivel de evidencia clase 1B) en aquellos pacientes menores de 60 años, con accidente cerebrovascular maligno que no respondieron al tratamiento anteriormente mencionado.

Palabras claves: stroke isquémico, trombolíticos, endovascular, cirugía decompresiva, pronóstico del accidente cerebrovascular.

ABSTRACT

Introduction: The stroke is the most expensive disease that exist, being the second leading cause of death and the leading cause of disability. Increased life expectancy has determined an increase of risk factors for this disease. 2542 uruguayans or seven people per day died from stroke in 2012.

Methods: A retrospective analysis was performed with all patients admitted at Hospital de Clínicas with diagnosis of ischemic stroke, from August 2014 to the same month of 2015. 139 patients had diagnosis of stroke, 8 (5,8%) of them needed decompressive craniectomy.

Results: Six men and 2 women. 54,8 was the average age (36 – 71). 75% present with NHISS of 16 or more. 50% of patients were treated with rTPA iv. None patient had an early vascular study. Only 5 patients were admitted at stroke units. In 75% of cases, a decompressive craniectomy was performed in the first 48 hours. 37,5% of patients died in the first 15 days from the onset of symptoms. 62,5% of patients were alive with a mRS of 3 or more.

Conclusion: Patients with ischemic stroke should be treated by a multidisciplinary team with all the necessary tools (stroke unit; rTPA iv, and endovascular treatment) to give the patient the best chance of a diagnosis, effective treatment and early rehabilitation. Patients under 60 years, with a malignant stroke and a negative evolution in spite of the treatment previously mentioned, benefit from a decompressive craniectomy.

Key words: ischemic stroke, trombolitic, endovascular, decompressive craniectomy, stroke prognosis

Recibido: 21/9/16 - Aceptado: 16/11/16

Departamento e Institución responsables: Servicio de Neurocirugía. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Montevideo – Uruguay.

Correspondencia: Dra. Alejandra Jaume. Cátedra de Neurocirugía. Piso 2. Hospital de Clínicas. Av Italia s/n. Montevideo-Uruguay.

Introducción

El Accidente Cerebrovascular (ACV) es la patología más costosa que existe, consumiendo del 2 al 4% de los recursos de la salud a nivel mundial ¹. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) es la segunda causa de muerte y la primer causa de discapacidad ^{2,3}. A pesar del surgimiento de los centros de ACV a nivel mundial, se prevé un aumento del número de ACV en el futuro (2005 al 2030 de 16 a 23 millones con una mortalidad que pasara de 5,7 a 7,8 millones anuales) ⁴.

Debido a que la prevención del ACV es mucho menos eficaz que el infarto agudo de miocardio (IAM), en algunas regiones del mundo ya hoy los ACV causan más muertes que los IAM ⁵. Existen alrededor de 16 millones de nuevos casos anualmente con 5,7 millones de muertos, dentro de los cuales la incidencia de los ACV isquémicos es alrededor de 345 casos cada 100.000 habitantes por año ⁶.

Si tomamos la epidemiología basado en la etiopatogenia, se evidencia que la mayor proporción de pacientes con ACV caen dentro de causas indeterminadas.

El aumento de la expectativa de vida en la población en general, así como en nuestro país, ha determinado un incremento en la prevalencia de factores de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad. Desde hace varios años la mayor causa de mortalidad cardiovascular corresponde al grupo de enfermedades cerebrovasculares. En el año 2012, murieron 2.542 uruguayos por ACV, o sea 7 personas por día ⁷.

El objetivo del presente trabajo es reportar los ocho casos de craniectomía decompresiva en pacientes con ACV isquémico, realizados en el Hospital de Clínicas (centro de referencia para esta patología en el Uruguay).

Metodología

Se realizó un análisis retrospectivo, en el Hospital de Clínicas, de todos los pacientes que ingresaron con el planteo de ACV isquémico, entre agosto del 2014 a agosto 2015. De un total de 139 pacientes a los cuales se les diagnosticó ACV isquémico, mediante Tomografía Computada (TC) o Resonancia Nuclear Magnética (RNM), e ingresaron a la unidad de ACV, se incluyeron en el presente trabajo 8 casos (5,8%), que requirieron craniectomía decompresiva.

De los mismos se valoró: edad, manifestaciones clínicas, estudios solicitados, tratamiento realizado y evolución post-tratamiento.

Se realizó una revisión bibliográfica enfocada en el ACV isquémico, en las bases Pubmed, (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), y en las dos publicaciones neurológicas con mayor impacto: *Interventional Neuroradiology* y *Stroke*. También se revisaron protocolos y guías de recomendación utilizados en diferentes centros de referencia mundial (actualización 2015 de las guías canadienses del manejo del stroke hiperagudo, y American Heart Association/American Stroke Association), con el objetivo de actualizar las indicaciones del tratamiento de dicha patología.

Resultados

De los 8 pacientes incluidos en el trabajo, 6 fueron hombres y 2 mujeres. El promedio de edad fue de 54,8 años (rango 36-71 años). El motivo de consulta fue variado, pero todos los casos presentaron un déficit focal neurológico de instalación brusca, un 75 % de ellos presentó un National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) mayor de 16 al momento del ingreso. Al 50% de los pacientes incluidos se les realizó rTPA i/v porque cumplían con los criterios de inclusión del protocolo de ACV del Hospital de Clínicas. En ningún paciente se realizó un estudio vascular de manera precoz. Solo 5 pacientes ingresaron a la unidad de ACV. En el 75% de los casos se realizó craniectomía decompresiva en menos de 48 horas de instalado el ictus. El 37,5% de los pacientes fallecieron antes de los 15 días del ACV, y el 62,5% sobrevivieron con un mRS igual o mayor a 3.

A continuación se presentan alguno de los casos a modo de ejemplo.

Caso clínico 1

Hombre, 58 años, con antecedentes personales de hipertensión arterial (HTA) sin tratamiento ni control, fumador, obeso. 5 horas antes de la consulta instala déficit motor de hemicuerpo derecho y alteraciones del lenguaje. Al ingreso se destaca paciente vigil cumple órdenes simples,

mutismo afásico y hemiplejía de hemicuerpo derecho. Escala coma Glasgow (CGS): 11. NIHSS: 18.

Se realizó TC de cráneo, que confirma área de isquemia en territorio de la arteria cerebral media (ACM) y arteria cerebral anterior (ACA) izquierda. (Figura 1). No se realizó fibrinolíticos intravenosos por encontrarse fuera de los plazos de tiempo. A las 17 horas de la evolución deprime conciencia, constatándose apertura ocular al llamado, no cumple órdenes, mutismo afásico, CGS: 9. Se reitera TC de cráneo que evidenció un aumento extenso del área de infarto de la ACM, y ACA, con efecto de masa dado severo. (Figura 2)

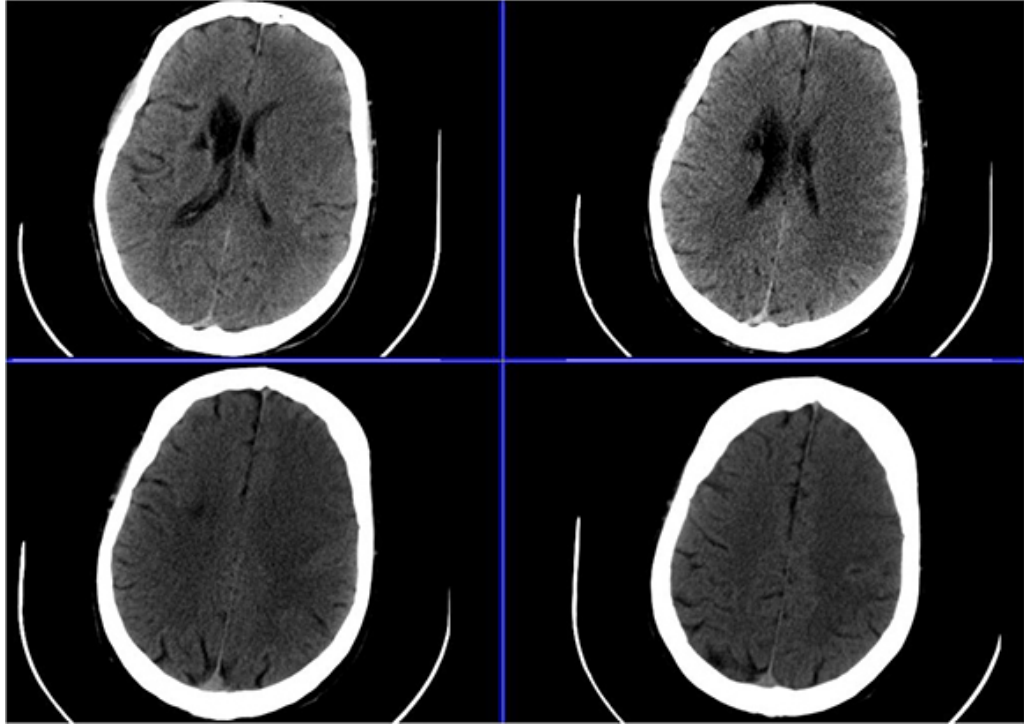


Figura 1: Se observa una pérdida de la diferenciación entre la sustancia gris y blanca asociada a un área hipodensa en el territorio de la ACA y ACM a izquierda.

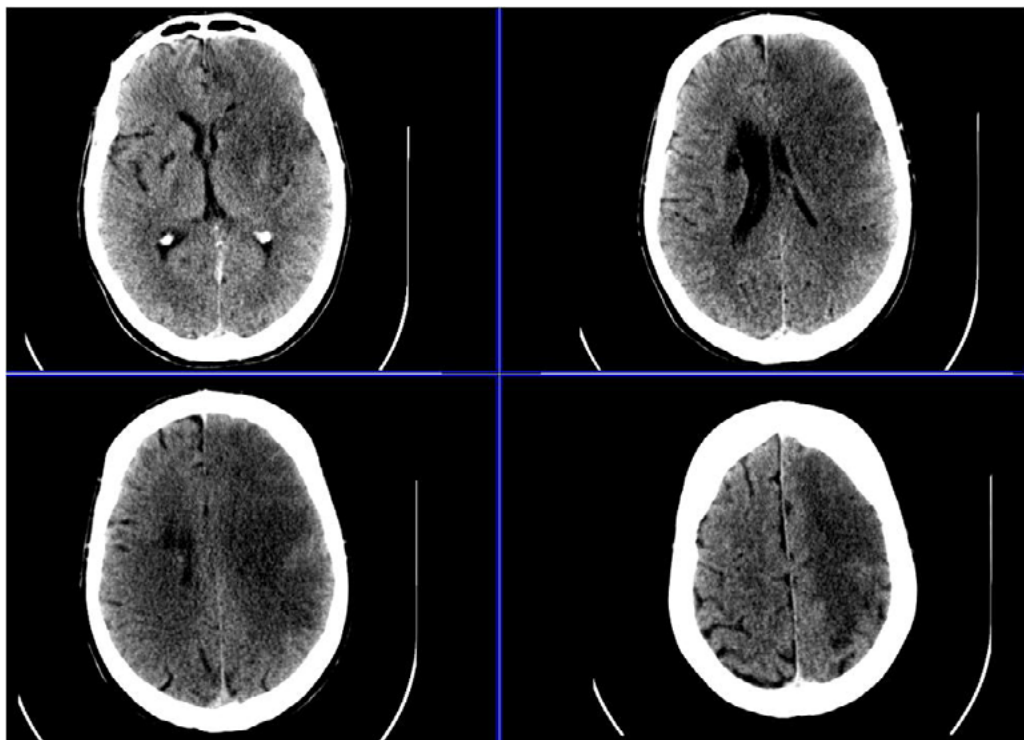


Figura 2: Aumento del área hipodensa con compromiso superficial y profundo de la ACM y ACA a izquierda. Presenta compresión del ventrículo homolateral y desviación de la línea media de 4mm.

Se realizó una hemisferotomía decompresiva de emergencia. En el post operatorio ingreso a centro de terapia intensiva (CTI), con intubación orotraqueal (IOT), en asistencia respiratoria mecánica (ARM), sin apertura ocular al llamado, sin gestos, localizando con miembro superior izquierdo; CGS 7. Las cifras de presión intracraneanas (PIC) fueron menores a 20 mmHg en las primeras 24 horas, y luego ascendieron hasta 40 mmHg, instalando midriasis a izquierda. TC de control evidenció infarto configurado de todo el territorio de la arteria carótida interna izquierda (Figura 3).

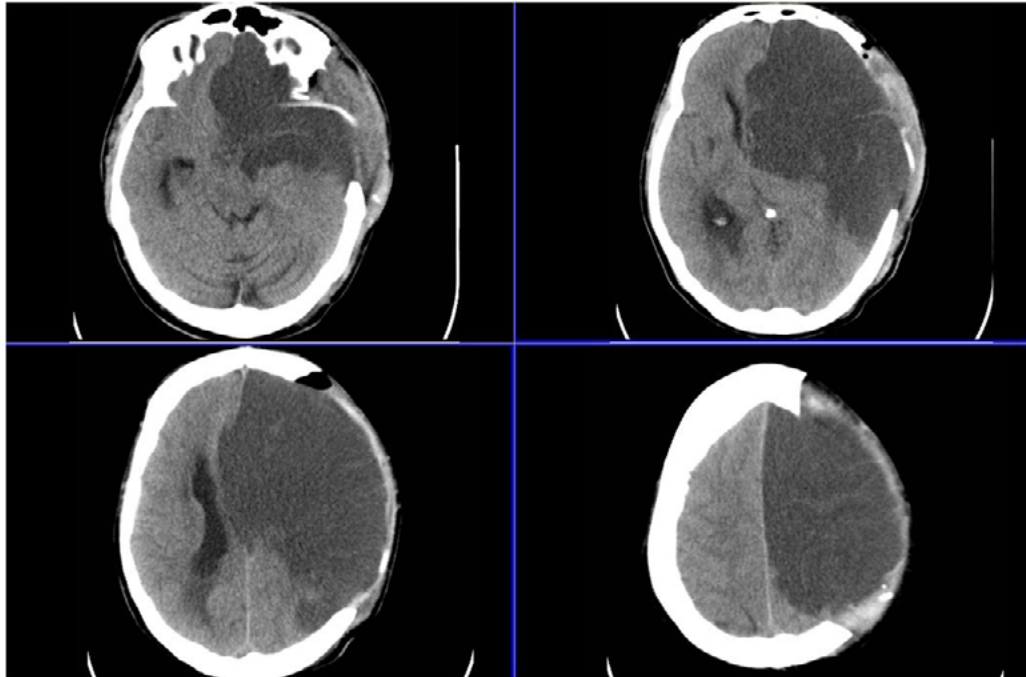


Figura 3: ACV carotideo ya configurado. Efecto de masa severo

Pese al enérgico tratamiento médico neuro-intensivo, el paciente falleció al 6to día del ACV. Escala mRS: 6.

Caso clínico 2

Hombre, 36 años. La noche previa al ingreso presentó trastorno en el lenguaje y alteración motora en MID, transitoria que revierte a la media hora, quedando asintomático. 2 horas previo al ingreso en la mañana instala en forma brusca afasia y déficit motor hemicuerpo derecho. Al ingreso se destaca paciente vigil, cumple órdenes simples, mutismo, hemiplejía derecha. CGS: 12. NIHSS: 26.

Se realiza TC de cráneo (Figura 4) y rTPA i/v. TC cráneo de control a las 24 hs sin cambios. A las 48 hs instala agravación del nivel de conciencia, apertura ocular al llamado, CGS: 9. Se repite TC cráneo (Figura 5), realizándose hemisferotomía decompresiva de urgencia. En el post operatorio ingreso a CTI, IOT, en ARM, sin apertura ocular al llamado, gestos, localizando con miembro superior izquierdo. CGS: 8.

En la evolución agrega anisocoria izquierda que revierte con tratamiento médico. TC cráneo de control (Figura 6) evidencia agravación, por lo que se re-interviene realizándose lobectomía temporal izquierda reglada. De la evolución post-operatoria en CTI presenta CGS: 9, cifras de PIC menores de 20 mmHg, pupilas simétricas y reactivas, buena evolución. En sala paciente con mejoría de déficit motor, y de su afasia, emite palabras. Se recoloca hueso al mes de cirugía. Escala mRS al alta: 3.

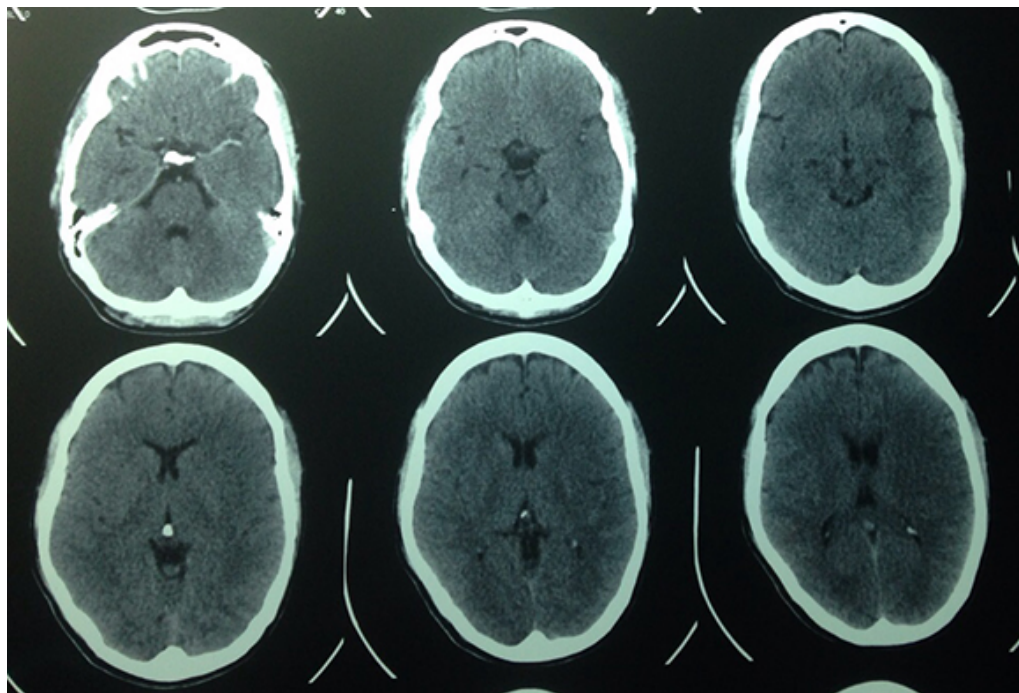


Figura 4: Se observa el "signo de la cuerda": dado por la hiperdensidad de la arteria cerebral media izquierda, y pérdida de diferenciación sustancia gris-blanca a izquierda, como signos de isquemia precoz.

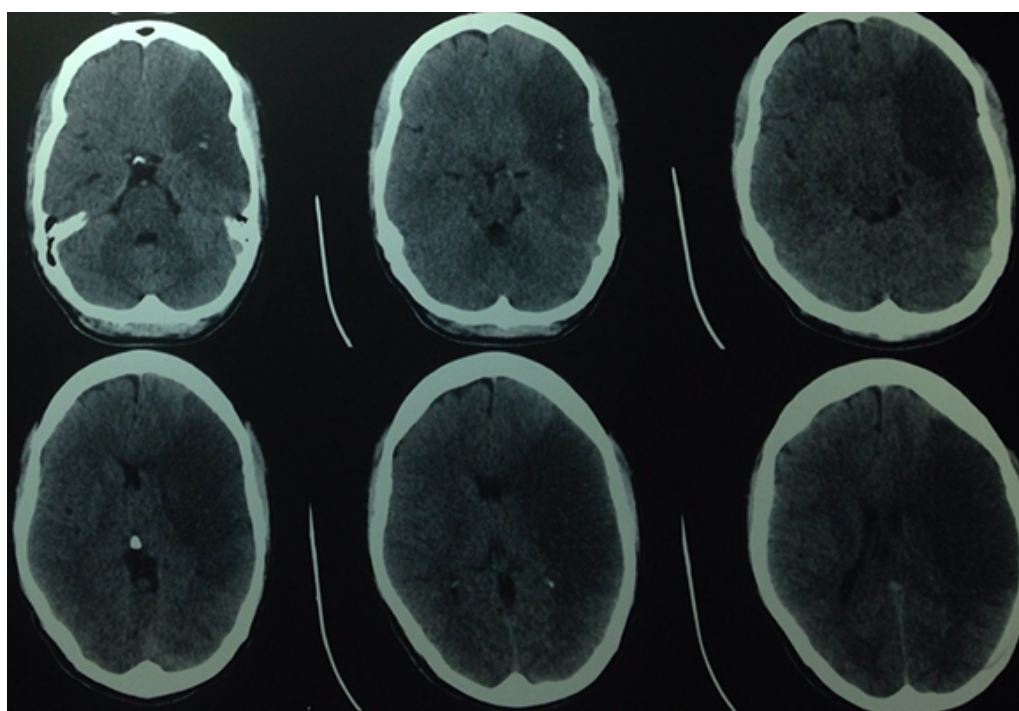


Figura 5: Se observa área de isquemia configurada en el territorio superficial y profundo de la ACM izquierda.



Figura 6: Se observa mayor configuración del área de isquemia de la ACM izquierda, con agravamiento franco del efecto de masa a pesar de la craniectomía decompresiva, con herniación uncal y subfalcina.

Caso clínico 3

Hombre, 58 años. Con antecedentes personales de HTA, fumador, portador de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). 2 horas previas al ingreso instala de forma brusca síndrome hemisférico izquierdo. Al ingreso se destaca paciente vigil, afasia, hemiplejía derecha. CGS: 12. NIHSS: 24.

Se realiza TC de cráneo (Figura 7) y rTPA i/v. Ingresa a la unidad de ACV y a las 30 horas del inicio de los síntomas en forma brusca deprime conciencia e instala anisocoria a izquierda. Nueva TC de cráneo (Figura 8), surgiendo la indicación de intervención de emergencia.

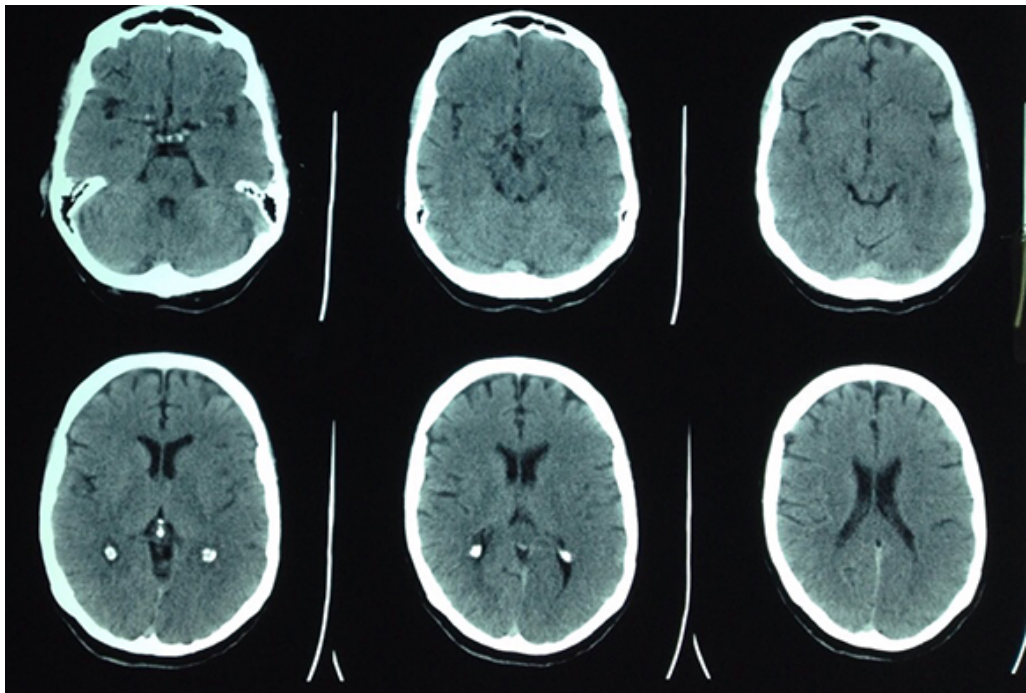


Figura 7: Se observa el "signo de la cuerda" a izquierda, sin áreas de isquemia configurada.

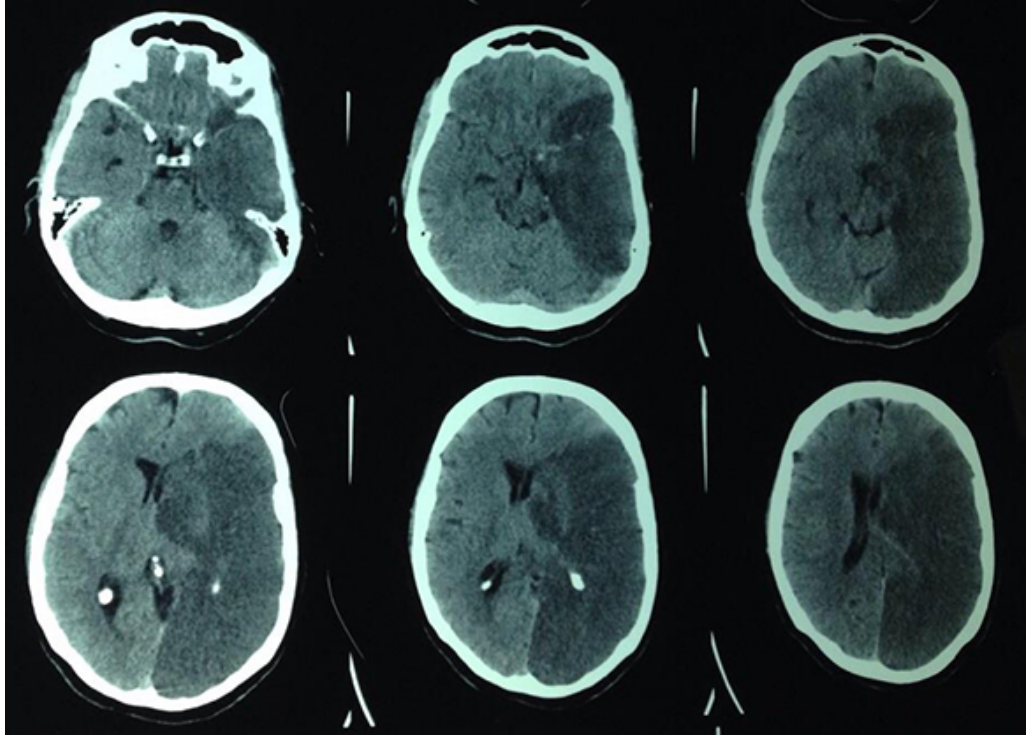


Figura 8: Se observa extensa área de isquemia de la ACM y ACP izquierda, con efecto de masa severo.

En el post operatorio ingreso a CTI, IOT, en ARM, sin apertura ocular al llamado, gestos, flexión inapropiada de MSD. CGS: 6. De la evolución persiste con hemiplejía derecha y afasia severa. Escala mRS al alta: 5.

Discusión

Los ACV constituyen una verdadera “PLAGA” en términos de salud pública, a pesar de los extraordinarios avances que se produjeron en neurología vascular durante los últimos 40 años, tanto en el diagnóstico (TC, RNM, ultrasonido, nuevos angiogramas), como a nivel terapéutico (unidades de ACV, trombolisis, antitrombóticos, antihipertensivos, estatinas, cirugía carotídea, cirugía cerebral, y endovascular) ⁸.

El ictus isquémico representa aprox. el 80% de los ACV ⁹; y es considerado una constelación de patologías, ya que a pesar de completar los estudios adecuados en cada paciente, en el 35 al 40 % de los casos, no encuentran una causa que lo explique (citogenéticas) ¹⁰.

La clasificación más utilizada: “TOAST classification” ¹⁰, divide a los ACV isquémicos según su etiopatogenia, en 5 subtipos:

- 1) Aterosclerosis de gran calibre (20%)
- 2) Cardioembolismo (20%)
- 3) oclusión de pequeño vaso (25%)
- 4) Stroke de otras causas (5%)
- 5) causa Indeterminada (30%)

Hasta el 2015 solo existían dos tratamientos que disminuían la morbimortalidad en la fase aguda del ACV isquémico con nivel de evidencia 1A: las unidades de ACV ¹¹ y la trombolisis intravenosa con activador tisular recombinante del plasminógeno (r-TPA), con una ventana terapéutica de tres horas desde el inicio de los síntomas en base al estudio NINDS-2 ¹² y de 4.5 hs en base al estudio ECASS III ¹³.

Las unidades de ACV son destinadas a todos los pacientes que instalan un accidente isquémico transitorio (AIT) o un ACV, pero el uso de los trombolíticos i/v es solo para un porcentaje de pacientes de aproximadamente el 10%¹⁴.

En Febrero 2016, se presentaron en una sesión plenaria de la Conferencia Internacional de Stroke en Nashville, 5 nuevos estudios con nivel de evidencia clase 1A: MR.CLEAN¹⁵, ESCAPE¹⁶, EXTEND-IA¹⁷, SWIFT PRIME¹⁸ y REVASCAT¹⁹, que cambiaron los paradigmas en cuanto al tratamiento del ACV isquémico. Estos trabajos demostraron claros beneficios del tratamiento endovascular en pacientes con ACV isquémico de menos de 6 horas de evolución, con oclusión de grandes vasos del sector anterior arterial.

Es así, que con los últimos grandes avances en el tratamiento del ACV isquémico se cambió el encare “standard” de esta entidad, estando en las últimas guías de mayor relevancia de esta patología a nivel mundial: guías de Canadá 2015²⁰ y guías de la American Heart Association/American Stroke Association (AHA) 2015²¹, incluidos los tres tratamientos con nivel de evidencia 1A: unidad de ACV, r-TPA i/v y trombectomía mecánica. La cirugía (hemicraniectomía decompresiva) ha quedado relegada para aquellos pacientes con ACV maligno que no respondieron al tratamiento mencionado anteriormente (nivel de evidencia 1B).

Analizando lo expuesto y viendo la casuística de nuestros pacientes que requirieron cirugía, debemos mencionar que existió un tratamiento incompleto, dado que en ninguno de ellos se realizó estudio vascular (angio-TC o angio-RNM) como se mencionan en las guías (nivel de evidencia 1A)^{20,21}, para poder diagnosticar oclusión de gran vaso, y continuar con el tratamiento endovascular en caso de haber estado indicado (siguiendo los protocolos expuestos en las guías anteriormente mencionadas).

Los 8 pacientes contaban con los criterios de inclusión de los trabajos randomizados expuestos: la edad, tiempo de inclusión (menos de 6 horas), NIHSS (mayor 6), así como TC cráneo inicial (ASPECT mayor a 7).

Todos los pacientes desarrollaron en la evolución un ACV isquémico maligno, definiendo el mismo como todo infarto isquémico que presente los criterios clínicos, evolutivos e imagenológicos, utilizados en los tres trabajos randomizados realizados hasta el momento actual en Europa: DESTINY²², DECIMAL²³ y HAMLET²⁴.

Criterios clínicos: instalación brusca de síntomas en el territorio de la ACM, así como sintomatología neurológica vinculada a otros territorios vasculares cerebrales.

Criterio evolutivo: descenso en el nivel de conciencia progresivo desde el inicio de los síntomas, pudiendo observarse hasta el quinto día, con mayor frecuencia en los primeros tres, con un NIHSS mayor de 16.

Criterios imagenológicos: aparición de signos que sugieran una isquemia de por lo menos el 50% del territorio de la ACM, ASPECT menor de 7, o un volumen del ACV mayor a 145 cc3 en la difusión^{22,25,26}. Estos criterios no están presentes en la TC inicial cuando se hace el diagnóstico de ACV.

El 100% de nuestros pacientes presentaron los criterios imagenológicos en la evolución, los cuales estuvieron acompañados de una franca peoría clínica, con descenso del CGS en las primeras 24 horas post ictus. El 75% de los pacientes presentaban un NIHSS mayor de 16 al momento del diagnóstico.

En Uruguay aproximadamente el 5% de los ACV tienen un comportamiento maligno²⁷, y como vimos el porcentaje de pacientes que requirió cirugía fue bajo (5,8%), comparable con la literatura internacional. Sin embargo debemos recalcar que si en este porcentaje de pacientes se hubiera completado el diagnóstico de oclusión de gran vaso y el eventual tratamiento endovascular, se podría haber disminuido el número de pacientes que fueron sometidos a cirugía.

En cuanto a la indicación de cirugía (hemicraniectomía decompresiva), dado la elevada morbi-mortalidad que presentan estos pacientes, es un punto controversial la indicación de la misma, con el objetivo no solo de mejorar la mortalidad, sino de “salvar la función cerebral”, mejorando la calidad de vida. Los únicos tres ensayos clínicos controlados realizados hasta el momento actual mencionados anteriormente (DESTINY, DECIMAL y HAMLET), han demostrado de manera estadísticamente significativa los beneficios de la craneiectomía decompresiva en el tratamiento del ACV maligno, en pacientes menores de 60 años.

Analizando dichos trabajos se demostró una reducción significativa en la mortalidad del 70% (tratamiento conservador) vs. 20% (craniectomía decompresiva)^{28,29}. También se tuvo un impacto positivo en el pronóstico funcional, medido por el mRS, comprobando un aumento del 30% en los pacientes operados con mRS 4 (no autoválido) y un 10% en los pacientes con

mRS 2 y 3 (autoválidos), sin modificación significativa en el porcentaje de pacientes con mRS 5 (dependencia total) ^{28,29}.

A su vez, a diferencia de lo que se pensaba antiguamente, la evidencia demuestra el claro beneficio del tratamiento quirúrgico independientemente del hemisferio cerebral involucrado^{22-24,28}. Es importante realizar un tratamiento precoz, ya que la cirugía es más beneficiosa para estos pacientes (aproximadamente menos de 48hs). Aquellos pacientes que hayan recibido fibrinolíticos intravenosos o intra-arteriales, no tienen contraindicada la cirugía, ya que se demostró que no aumentan el riesgo de complicaciones hemorrágicas intra o post craneotomía decompresiva, aun cuando esta se realiza en la primeras 24 hs luego de la administración de estos fármacos ³⁰⁻³².

En el caso de los pacientes entre 61 y 70 años, los estudios demuestran que debería tenerse en cuenta el tratamiento quirúrgico analizando cada caso en particular ³³⁻³⁵. De los pacientes descritos en el presente trabajo: uno tenía más de 70 años, dos entre 60-70 y cinco menos de 60 años.

En cuanto a la táctica quirúrgica, lo descrito es una hemicraniectomía decompresiva, con resección ósea de entre 12 y 14 cm de diámetro antero-posterior, y una amplia resección de hueso temporal hasta llegar a la base, teniendo como objetivo disminuir la presión en el interior del cráneo (compartimiento inextensible). Otra táctica quirúrgica mencionada en la literatura es la resección del parénquima cerebral isquémico, con mejoría en el pronóstico funcional, sin cambios significativos en el pronóstico vital; aunque algunos autores no están a favor de dicha táctica, dada la posibilidad de lesionar áreas de penumbra afectando en forma negativa la evolución funcional de los pacientes ^{36,37}.

Hasta el momento no hay trabajos randomizados que demuestren de manera significativa la eficacia de un tratamiento quirúrgico con respecto al otro.

De los pacientes incluidos en el trabajo, solo en un caso (caso 2) se realizó decompresiva lateral izquierda, con posterior lobectomía temporal, presentado un mRS al alta de 3, en comparación con el resto de los pacientes, cuyo mRS fue mayor. De todas maneras nuestra casística es muy pequeña como para sacar conclusiones estadísticamente significativas.

Independientemente de la táctica quirúrgica utilizada los factores pronósticos protectores en los pacientes operados son: edad menor a 60 años, CGS mayor a 6, ausencia de cambios pupilares, tiempo de evolución de los síntomas, volumen del ACV menor a 200 cc³ en la TC, y mejoría del efecto de masa (desviación de línea media menor a 10mm) luego de la craneotomía decompresiva ^{38,39}.

A modo de finalizar, es importante destacar que independientemente del tratamiento instaurado, "el tiempo es cerebro": se estima que por cada minuto de retraso en el tratamiento de un ACV isquémico 1.9 millones de células cerebrales mueren, 13.8 mil millones de sinapsis, y 12 kilómetros de fibras axonales se pierden; así como también cada hora sin tratamiento, el cerebro pierde tantas neuronas como lo haría en casi 3 a 6 años de envejecimiento normal ²⁰. Es por esto que nos vemos obligados a afrontar este desafío para modificar la morbimortalidad de los pacientes que sufren esta enfermedad devastadora a nivel mundial; sabiendo que nuestro país no escapa a esta regla.

Conclusiones

Los pacientes con ACV isquémico deben ser atendidos por un equipo multidisciplinario: neurólogo, neuro-intervencionista endovascular, neurocirujano, neuro-intensivista, fisioterapia y enfermería entrenada y formada en esta patología, contando con todas las herramientas necesarias y demostradas como nivel de evidencia 1A (unidad de ACV, r-TPA i/v, y tratamiento endovascular) para brindarle al paciente la mejor posibilidad de una diagnóstico y tratamiento eficaz, así como una rehabilitación precoz. La craneotomía decompresiva tiene indicación claramente demostrada (nivel de evidencia 1B) en aquellos pacientes menores de 60 años, con ACV maligno que no respondieron al tratamiento mencionado anteriormente.

Bibliografía

- 1- Donnan GA, Fisher M, Macleod M, Davis SM. Stroke. Lancet. 2008;371(9624):1612-23.
- 2- Murray C, Lopez A. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. Lancet. 1997; 349 (9061):1269-1276.

- 3- World Health Organization. The 10 leading causes of death in the world, 2000 and 2012 [on line]. Fact Sheet N° 310. Updated May 2014 [consulted: 01/09/2016]. Available in www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/
- 4- Strong K, Mathers C, Bonita R. Preventing stroke: saving lives around the world. *Lancet Neurol* 2007; 6 (2):182-7
- 5- Rothwell PM. Incidence, risk factors and prognosis of stroke and TIA: the need for high-quality, large-scale epidemiological studies and meta-analyses. *Cerebrovasc Dis.* 2003;16 Suppl 3:2-10.
- 6- Bousser MG, Mas JL. *Accidents vasculaires cerebraux*. Rueil-Malmaison : Doin, c2009.
- 7- Uruguay. Comisión Honoraria para la Salud Cardiovascular. Área de Epidemiología y Estadística. *Mortalidad por enfermedades cardiovasculares en el Uruguay 2012*. Montevideo: CHSC, 2012.
- 8- European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis.* 2008;25(5):457-507.
- 9- Castillo J, Zarranz JJ, Larracochea J. *Enfermedades vasculares cerebrales*. En: Zarranz JJ. *Neurología*. 3 ed. Madrid: Elsevier Science, 2004:357-435.
- 10- Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE: Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993 Jan;24(1):35-41.
- 11- Govan L, Langhorne P, Weir CJ. Stroke Unit Trialists Collaboration. Does the prevention of complications explain the survival benefit of organized inpatient (stroke unit) care?: further analysis of a systematic review. *Stroke* 2007; 38(9):2536-40.
- 12- The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333(24):1581-7.
- 13- Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al; ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359(13):1317-29.
- 14- de Los Ríos la Rosa F, Khoury J, Kissela BM, Flaherty ML, Alwell K, Moomaw CJ, et al. Flaherty: Eligibility for Intravenous Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator Within a Population: The Effect of the European Cooperative Acute Stroke Study. *Stroke*. 2012;43(6):1591-5.
- 15- Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(1):11-20
- 16- Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke (ESCAPE). *N Engl J Med*. 2015;372(11):1019-30.
- 17- Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med*. 2015;372(11):1009-18.
- 18- Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, et al. Levy: Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke (SWIFT PRIME). *N Engl J Med*. 2015;372(24):2285-95.
- 19- Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al. Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke (REVASCAT). *N Engl J Med*. 2015;372(24):2296-306.
- 20- Casaubon LK, Boulanger JM, Blacquièrre D, Boucher S, Brown K, Goddard T, et al. Canadian Stroke Best Practice Recommendations: Hyperacute Stroke Care Guidelines, Update 2015. *Int J Stroke*. 2015;10(6):924-40.
- 21- Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, Coffey CS, Hoh BL, Jauch EC, et al. 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015 Oct;46(10):3020-35.
- 22- Jüttler E, Schwab S, Schmiedek P, Unterberg A, Hennerici M, Woitzik J, et al. Decompressive Surgery for the Treatment of Malignant Infarction of the Middle Cerebral Artery (DESTINY). A randomized, Controlled Trial. *Stroke*; 2007; 38: 2518-2525

- 23- Vahedi K, Vicaut E, Mateo J, Kurtz A, Orabi M, Guichard JP, et al. Sequential-Design, Multicenter, Randomized, Controlled Trial of Early Decompressive Craniectomy in Malignant Middle Cerebral Artery Infarction (DECIMAL Trial). *Stroke*; 2007; 38: 2506-2517.
- 24- Hofmeijer J, Kappelle LJ, Algra A, Amelink GJ, van Gijn J, van der Worp HB. Surgical decompression for space-occupying cerebral infarction (the hemicraniectomy after middle cerebral artery infarction with life-threatening edema trial [HAMLET]): a multicentre, open, randomized trial. *Lancet Neurol*. 2009; 8: 326-333.
- 25- Flechsenhar J, Woitzik J, Zweckberger K, Amiri H, Hacke W, Jüttler E. Hemicraniectomy in the management of space-occupying ischemic stroke. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2013; 20: 6-12.
- 26- Hofmeijer J1, Amelink GJ, Algra A, van Gijn J, Macleod MR, Kappelle LJ, et al. Hemicraniectomy after middle cerebral artery infarction with life-threatening Edema Trial (HAMLET). Protocol for a randomised controlled trial of decompressive surgery in space-occupying hemispheric infarction. *Trials*. 2006; 7: 29- 35.
- 27- Brunet, F, Camejo C, Gaye A, Castro L, Puppo C, et al. Ataque cerebrovascular isquémico en Uruguay: comunicación de los primeros 34 casos trombolizados en el Hospital de Clínicas. *Rev. Med. Urug*. 2014; 30 (1): 31-48.
- 28- Flechsenhar J, Woitzik J, Zweckberger K, Amiri H, Hacke W, Jüttler E. Hemicraniectomy in the management of space-occupying ischemic stroke. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2013; 20: 6-12.
- 29- Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E, Vicaut E, George B, Algra A, et al. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol*. 2007; 6: 215-222.
- 30- Fischer U, Taussky P, Gralla J, Arnold M, Brekenfeld C, Reinert M, et al. Decompressive craniectomy after intra-arterial thrombolysis: safety and outcome. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2012; 82 (8): 885-887.
- 31- Ozdemir O, Ozbek Z, Vural M, Durmaz R, Cosan E, Arslantas A, et al. Early decompressive surgery after combined intra-venous thrombolysis and endovascular stroke treatment. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2014; 122: 66-69.
- 32- Takeuchi S, Wada K, Nawashiro H, Arimoto H, Ohkawa H, et al. Decompressive craniectomy after intravenous tissue plasminogen activator administration for stroke. *Clin Neurol Neurosurg*. 2012;114(10):1312-5.
- 33- Inamasu J1, Kaito T, Watabe T, Ganaha T, Yamada Y, Tanaka T , et al. Decompressive hemicraniectomy for malignant hemispheric stroke in the elderly: Comparison of outcomes between individuals 61 – 70 and >70 years of age. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013 Nov;22(8):1350-4.
- 34- Jüttler E, Unterberg A, Woitzik J, Bösel J, Amiri H, Sakowitz OW, et al. Hemicraniectomy in older patients with extensive middle cerebral artery stroke. *N. Engl. J. Med*. 2014; 370: 1091-1100.
- 35- Yao Y, Liu W, Yang X, Hu W, Li G. Is decompressive craniectomy for malignant middle cerebral artery territory infarction of any benefit for elderly patients? *Surgical Neurology*. 2005; 64: 165-169.
- 36- Henderson, G. Management of Massive Cerebral Infarct. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2004;4(6):497-504.
- 37- Kostov DB, Singleton RH, Panczykowski D, Kanaan HA, Horowitz MB, Jovin T, et al. Decompressive hemicraniectomy, strokectomy, or both in the treatment of Malignant Middle Cerebral artery syndrome. *World Neurosurg*. 2012;78(5):480-6.
- 38- Gupta R, Connolly ES, Mayer S, Elkind MS. Hemicraniectomy for Massive Middle Cerebral Artery Territory Infarction. A Systematic Review. *Stroke*. 2004; 35: 539-543.
- 39- Hacke W, Schwab S, Horn M, Spranger M, De Georgia M, von Kummer R. Malignant middle cerebral artery territory infarction: clinical course and prognostic signs. *Arch Neurol*. 1996; 53: 309-315.

Caso clínico

Hematoma subdural espinal. Reporte de caso

Spinal subdural hematoma. Case report

Dr. Fernando Martínez ⁽¹⁾

Neurocirujano. Prof. Adj. de
Neurocirugía.

Dra. Magdalena Rodríguez ⁽²⁾

Intensivista.

Dr. Gonzalo Bertullo ⁽¹⁾

Neurocirujano.

RESUMEN

Los hematomas intraraquídeos espontáneos o secundarios a trauma, anticoagulación o procedimientos invasivos a nivel del raquis son muy poco frecuentes. Dentro de estos, se pueden identificar hematomas extradurales o subdurales, siendo estos los menos frecuentes de todos.

Los autores presentan un caso clínico de una paciente anticoagulada que desarrolló un hematoma subdural espinal. La paciente se operó en paraplejía, con mala evolución posterior.

Se destaca lo poco frecuente de este tipo de hematomas, que tiene una presentación clínica variable. Se debe tener un alto índice de sospecha para su diagnóstico y tratamiento precoz, dado que el pronóstico funcional del paciente depende de su evacuación temprana.

Palabras claves: Hematoma espinal; Hematoma subdural; Cirugía espinal.

ABSTRACT

Spontaneous or secondary spinal haematomas are very rare. Within these, they can be identified extradural or subdural hematomas, which are the least common of all.

The authors present a clinical case of an anticoagulated patient who developed a spinal subdural haematoma. The patient was operated in paraplegia, with poor subsequent evolution.

We highlights how rare this type of lesions, which has a variable clinical presentation. It should have a high index of suspicion for early diagnosis and treatment, because the patient's functional prognosis depends on early evacuation.

Key words : Spinal Hematoma ; subdural hematoma ; spinal surgery.

Recibido: 16/7/16 - Aceptado: 16/10/16

Departamento e Institución responsables: (1) Servicio de Neurocirugía. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Montevideo – Uruguay. (2) Servicio de Terapia Intensiva. Hospital Italiano. Montevideo - Uruguay.

Correspondencia: Dr. Fernando Martínez. Cátedra de Neurocirugía. Piso 2. Hospital de Clínicas. Av Italia s/n. Montevideo-Uruguay.

Introducción

Los hematomas intrarraquídeos son poco frecuentes y dentro de estos, los hematomas subdurales espinales representan cerca de un 4% ^(1,2).

Por su baja frecuencia, su diagnóstico no es sencillo y se requiere un alto índice de sospechas para el mismo. Dado que su presentación es muy similar a la del hematoma extradural espinal, el diagnóstico diferencial entre ambas entidades se hace muchas veces en el intraoperatorio.

Los autores presentan un caso de hematoma subdural espinal en una paciente anticoagulada.

Caso clínico

RS, 56 años, sexo femenino, antecedentes personales de hipertensión arterial.

Ingresa por intenso dolor lumbar lateralizado a izquierda. En el servicio de emergencia se realiza una tomografía (TC) de abdomen que evidencia un infarto renal izquierdo. Se inicia anticoagulación e ingresa a cuidados intensivos.

A las 72 horas del ingreso, instala de forma brusca, intenso dolor interescapular y a las pocas horas agrega déficit motor de miembros inferiores constituyendo una plejía.

Con planteo de disección de aorta, se realiza TC de tórax que descarta la misma. La visualización cuidadosa de las imágenes permitió ver una colección intrarraquídea hemática, posterior al eje medular y extendida de T4 a T6 (figura 1). Se interviene de emergencia con diagnóstico de hematoma intrarraquídeo extramedular.

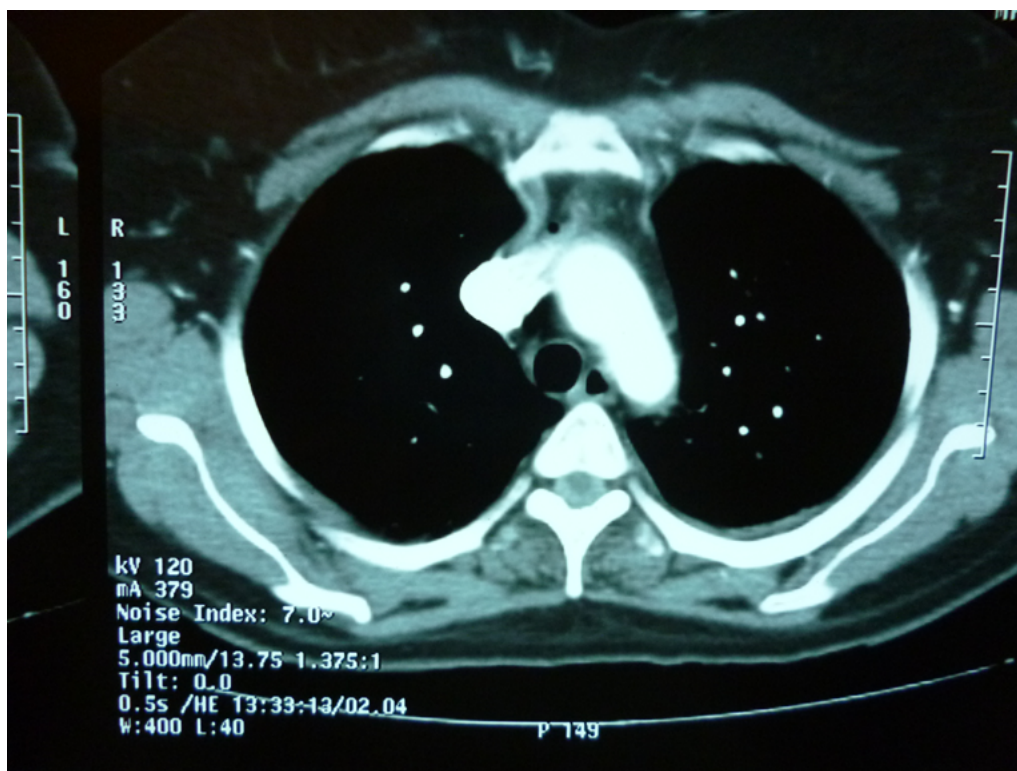


Figura 1: Tomografía computada de tórax. Se puede ver la imagen hiperdensa situada por detrás del eje medular.

En la cirugía se realizó laminectomía T4-T6 exponiendo el saco dural. El mismo estaba tenso y azulado (figura 2) y al abrirlo, se encontró un hematoma subdural espinal, que se evacuó completamente (figuras 3).

En la evolución su déficit motor no mejoró, presentó múltiples complicaciones infecciosas (neumonías, infecciones del tracto urinario) y se realizó diagnóstico de síndrome antifosfolípídico, por lo que se iniciaron heparinas de bajo peso molecular.

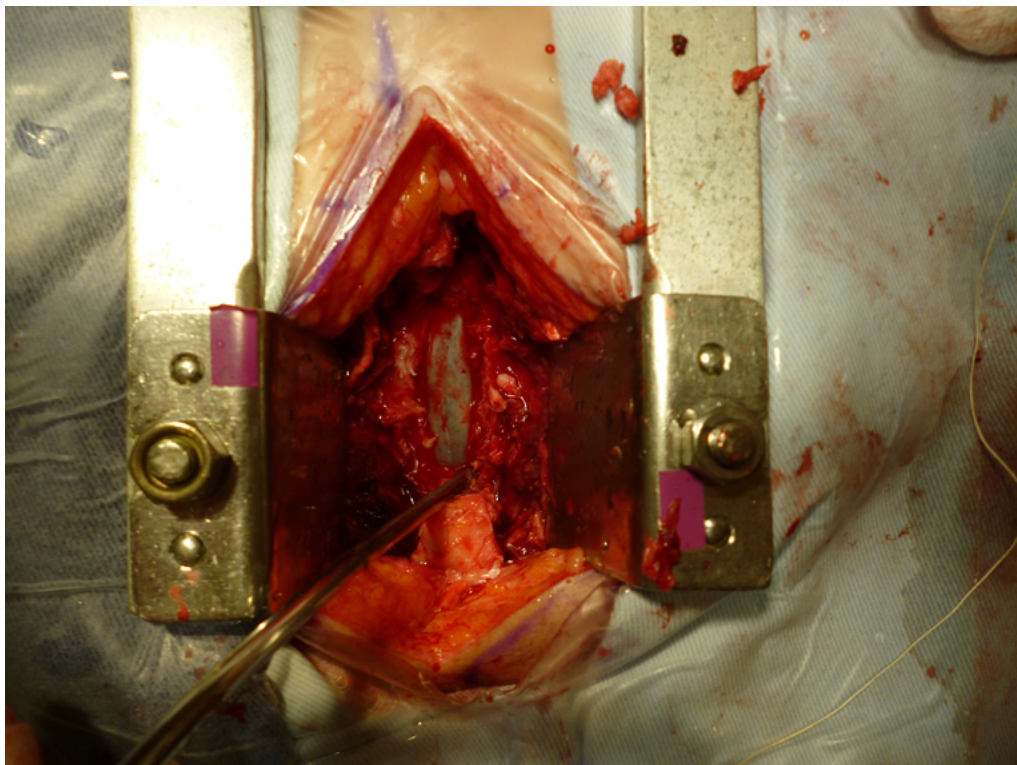


Figura 2: Intraoperatorio.
Se observa la laminectomía y el saco dural tenso y azulado, con el hematoma por debajo del mismo.

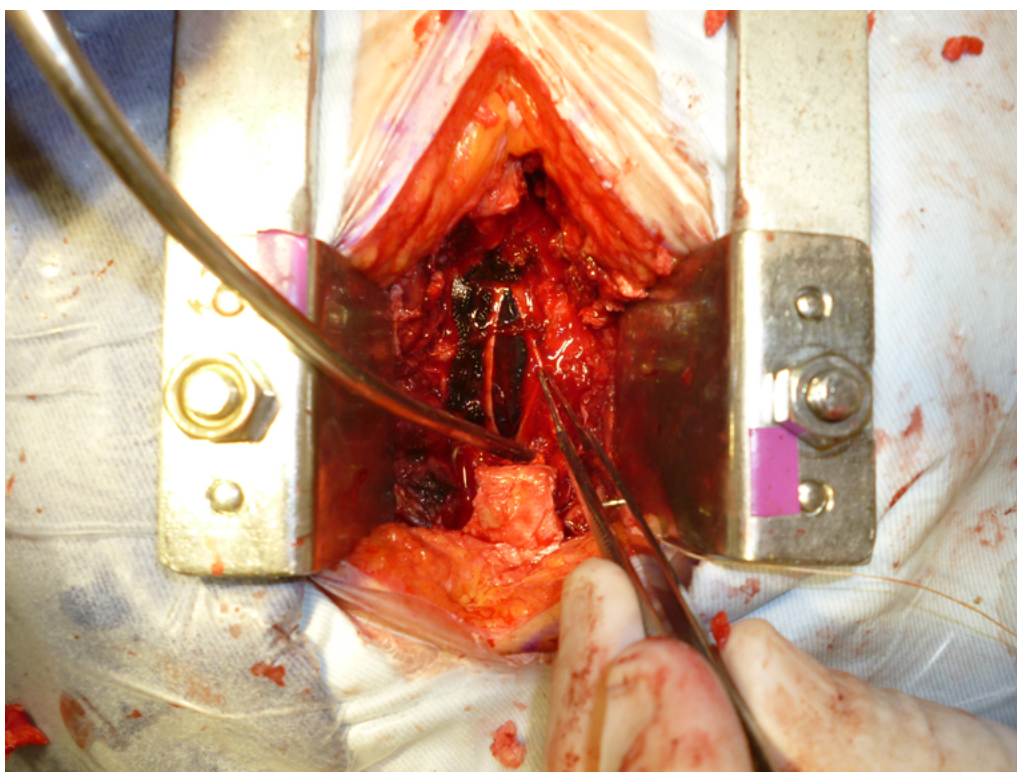


Figura 3: Intraoperatorio.
Luego de la apertura dural se identifica el hematoma subdural espinal.

En la figura 4 se muestra la resonancia magnética (RM) de control postoperatoria.

Luego de 2 meses y medio de internación en cuidados intensivos, fue dada de alta. No se pudo realizar seguimiento.



Figura 4: Resonancia magnética postoperatoria. Puede verse la evacuación completa de la colección y la re-expansión del saco dural.

Discusión

Los hematomas intrarraquídeos son poco frecuentes y cuando son voluminosos, la compresión medular que generan puede llevar rápidamente a la sección medular clínica. Por ello es especialmente importante su diagnóstico y tratamiento precoz.

Dentro de los hematomas intrarraquídeos se encuentran 3 categorías: intramedulares, subdurales y extradurales. Los menos frecuentes son los situados en el espacio subdural espinal (menos del 5% del total) ^(2,3). Según Mattei ⁽⁴⁾, hasta 1999 se habían reportados solamente 106 casos en la literatura anglosajona.

Según su etiología, pueden clasificarse en espontáneos, secundarios o traumáticos ^(5,6).

Los hematomas subdurales espinales (HSDE) espontáneos son solo aquellos en los que no se puede encontrar causa o factor favorecedor. Los traumáticos son los que, como su nombre lo dicen, se asocian a traumatismos. Los secundarios son la mayoría de los HSDE y tienen múltiples causas: vasculitis, coagulopatías médicas, uso de antiagregantes o anticoagulantes,

punciones lumbares asociadas o no a procedimientos anestésicos, cirugías de columna, cirugía craneana, malformaciones vasculares o tumores ⁽¹⁻¹⁴⁾.

Desde el punto de vista fisiopatológico hay varios puntos discutidos en la literatura. Por ejemplo, cuando no hay una causa clara como determinante (tumores, malformaciones, trauma, procedimientos invasivos), se plantea que un hecho fundamental es el aumento de presión en el sistema venoso ⁽⁴⁾. El sistema venoso a nivel espinal se organiza en gruesos plexos venosos epidurales evaluados (plexo venoso de Batson), que recorren todo el eje espinal. En cada espacio vertebral hay venas que salen del conducto raquídeo comunicando estas venas con los sistemas venoso cava superior e inferior. De esta forma, las venas epidurales sufren aumentos de presión cuando aumenta la presión intra-abdominal o intratorácica. El sistema venoso intradural se compone de unas venas en la superficie medular (espacio subaracnoideo) que tienen un trayecto en el espacio subdural y atraviesan la duramadre haciendo un trayecto "en bayoneta" ^(15,16). Dado que las venas raquídeas son evaluadas, este trayecto transdural en bayoneta es un factor protector que impide que aumente la presión venosa en el compartimiento intradural y esto, al menos en parte, podría explicar la menor incidencia de hematomas subdurales a nivel espinal.

Hay autores que plantean que este tipo de hematomas podrían ubicarse entre las dos hojas de la duramadre espinal o que incluso se originarían en venas del espacio subaracnoideo y que posteriormente el sangrado subaracnoideo pasa desapercibido al mezclarse con líquido cefalorraquídeo ^(1,2,4). De forma menos frecuente se plantea que algunos hematomas subdurales espinales podrían verse por migración de sangre desde la cavidad craneana ⁽¹⁰⁾.

Sobre la presentación clínica, el cuadro clásico es el de un dolor intenso, punzante, en la topografía del hematoma. El dolor puede irradiarse hacia miembros inferiores o superiores (dependiendo de la topografía). Posteriormente y en un lapso temporal variable, aparece la clínica de compresión medular: trastornos sensitivos con nivel, trastornos esfinterianos, paresia y luego plejía. Es importante la alta sospecha clínica cuando aparece el dolor y se descartan otras posibles causas, como por ejemplo el aneurisma de aorta complicado o la mielitis transversa, dado que instaurando el tratamiento en la etapa inicial mejora los resultados del tratamiento ⁽¹¹⁾. Se han descrito pocos casos en los que la presentación clínica es la hemiparesia, hecho que orienta claramente (al menos de inicio) a un compromiso intracraneano ⁽⁹⁾.

El método diagnóstico de elección es la RM, en nuestro caso no se pudo hacer por falta de disponibilidad en el centro en donde estaba ingresada y a modo de disminuir el tiempo de espera, se decidió la conducta con la TC.

En cuanto al tratamiento, depende básicamente de la clínica, pero en pacientes con déficit motor debe considerarse la cirugía de emergencia dado que a peor cuadro clínico, peor es el pronóstico final. Hay reportes de tratamiento conservador, con pulsos de corticoides, drenaje por punción y colocación de drenajes, pero el tratamiento fundamental es la cirugía ⁽¹⁴⁾. En la misma el objetivo es exponer el hematoma y las potenciales fuentes de sangrado, aunque en general no se reconoce una causa clara.

Puede optarse por la observación clínica si el paciente no tiene déficit motor y el cuadro es estable. Pero a pesar de esto, si en la RM hay una severa compresión medular, pensamos que la cirugía se debe anticipar a la peoría clínica.

Dado que muchas veces el hematoma es extenso, se debe optar por hacer un abordaje más limitado y no exponer toda la extensión del hematoma o hacer un abordaje amplio y artrodesis. En nuestro caso se hizo un abordaje de dos espacios, pudiendo evacuar prácticamente toda la lesión mediante aspiración y lavado a baja presión con suero.

Sobre los factores pronósticos, los más importantes son: el tiempo transcurrido entre la instalación del déficit y la evacuación del hematoma, hematoma de menos de 3 vértebras de extensión, sección medular clínica incompleta ⁽¹¹⁾. Si el tiempo transcurrido entre la instalación clínica y la cirugía es mayor a 8 horas el pronóstico funcional no es bueno, hecho que ocurrió en nuestro caso.

Bibliografía

- 1- Jung HS, Jeon I, Kim SW. Spontaneous spinal subdural hematoma with simultaneous cranial subarachnoid hemorrhage. *J Korean Neurosurg Soc* 2015; 57(5):371-5.
- 2- Wang US, Ju CI, Kim SW, Kim SH. Spontaneous concomitant intracranial and spinal subdural hematomas in association with anticoagulation therapy. *J Korean Neurosurg Soc* 2012;51(4):237-9.

- 3- Castillo JM, Afanador HF, Manjarrez E, Morales XA. Non-traumatic spontaneous spinal subdural hematoma in a patient with non-valvular atrial fibrillation during treatment with rivaroxaban. *Am J Case Rep* 2015;16:377-81.
- 4- Mattei TA, Rehman AA, Dinh DH. Acute spinal subdural hematoma after vertebroplasty: a case report emphasizing the possible etiologic role of venous congestion. *Global Spine J* 2015;5(5):e52-8. doi: 10.1055/s-0035-1544155.
- 5- Park YJ, Kim SW, Ju CI, Wang HS. Spontaneous resolution of non-traumatic cervical spinal subdural hematoma presenting acute hemiparesis: a case report. *Korean J Spine* 2012;9(3):257-60. doi: 10.14245/kjs.2012.9.3.257.
- 6- Martínez F, Villar A, Spagnuolo E, Cordoba A, Pereira O, Landó F. Hematoma extradural espinal: presentación de cuatro casos. *Neurocirugía/Neurocirurgia (FLANC)* 2007;12(2):30-37.
- 7- Zhu YJ, Peng DQ, Shen F, Wang LL, Tang ZX, Zhang JM. Spontaneous thoracic ventral spinal subdural hematoma mimicking a tumoral lesion: a case report. *J Med Case Rep* 2015;9:132. doi: 10.1186/s13256-015-0562-3.
- 8- Singhal N, Sethi P, Jain JK, Agarwal S. Spinal subdural hematoma with cauda equina syndrome: A complication of combined spinal epidural anesthesia. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2015;31:244-5
- 9- Chung J, Park IS, Hwang SH, Han JW. Acute spontaneous spinal subdural hematoma with vague symptoms. *J Korean Neurosurg Soc* 2014;56(3):269-71. doi: 10.3340/jkns.2014.56.3.269.
- 10- Jun HS, Oh JK, Park YS, Song JH. Spinal subdural hematoma following meningioma removal operation. *Korean J Spine*. 2014;11(1):12-4. doi: 10.14245/kjs.2014.11.1.12.
- 11- Akita K, Wada T, Horii S, Matsumoto M, Adachi T, Kimura F, et al. Acute spinal subdural hematoma in a patient with active systemic lupus erythematosus: a case report and literature review. *Intern Med* 2014;53(8):887-90.
- 12- Alpoim B, Rodrigues M, Silva P, Carvalho B, Pereira P, Vaz R. Hematoma subdural dorsal espontaneo. *Acta Med Port* 2011;24 Suppl 3:725-8.
- 13- Gakhar H, Bommireddy R, Klezl Z, Calthorpe D. Spinal subdural hematoma as a complication of spinal surgery: can it happen without dural tear? *Eur Spine J* 2013;22 Suppl 3:S346-9. doi: 10.1007/s00586-012-2427-4.
- 14- Yang NR, Kim SJ, Cho YJ, Cho do S. Spontaneous resolution of nontraumatic acute spinal subdural hematoma. *J Korean Neurosurg Soc* 2011;50(3):268-70. doi: 10.3340/jkns.2011.50.3.268.
- 15- Martínez F. Comentario editorial [Cabrera V, Spagnuolo E, Nicoli E. Absceso intramedular cervical en paciente inmunodeprimido]. *Arch Med Interna* 2015; 37(2):98-101.
- 16- Batson OV. The vertebral vein system. *Am J Roentgenol* 1957;78(2):195-212.

Caso clínico

Neurofibromatosis segmentaria: una entidad subdiagnosticada

Segmentary neurofibromatosis: a subdiagnosed entity

Dra. Melania Rosas

Residente de Neuropediatría

Dr. Alfredo Cerisola

Profesor Agregado de Neuropediatría

Dr. Fernando MartínezProfesor Adjunto de Neurocirugía.
Hospital de Clínicas.**Dra. Carolina Gontade**Pediatra. Ex Asistente de Pediatría.
Policlínica de referencia pediátrica.
Departamento de Pediatría.**Dr. Conrado Medici**

Profesor Adjunto de Neuropediatría

Dr. Gabriel GonzálezProfesor de la Cátedra de
Neuropediatría.**RESUMEN**

Introducción: La Neurofibromatosis segmentaria se caracteriza por la presencia de manifestaciones de Neurofibromatosis tipo 1 limitadas a un área del cuerpo, y sin antecedente de familiares afectados. Es un ejemplo de mosaicismo, en el cual la enfermedad localizada resulta de una mutación somática post-cigótica en el gen de la Neurofibromatosis tipo 1, pudiendo afectar tanto la línea celular somática como gonadal. Es una enfermedad sub-diagnosticada, debido a que la mayoría de los pacientes con Neurofibromatosis segmentaria son asintomáticos o tienen pocos signos clínicos por lo cual la enfermedad puede pasar inadvertida, incluso para el paciente. **Casos clínicos:** Describimos tres casos clínicos de Neurofibromatosis segmentaria. Un niño de 6 años con una presentación bilateral, manifestada por una mancha café con leche localizada en el dorso desde el nacimiento y que a los 2 años agrega neurofibromas a ese nivel; una niña de 6 años que se presenta con un neurofibroma plexiforme a nivel del plexo braquial izquierdo sin otros elementos de Neurofibromatosis tipo 1; y por último una niña de 8 años con manchas café con leche y pecas inguinales en miembro inferior izquierdo, que desde el punto de vista neuropsicológico asocia un trastorno por déficit atencional con hiperactividad. **Discusión:** Es crucial conocer esta entidad y poder diagnosticarla en forma temprana en vistas a su manejo correcto y asesoramiento genético. Esto último es difícil dada la posible presencia de mosaicismo gonadal por la cual un paciente con Neurofibromatosis segmentaria puede tener descendientes con Neurofibromatosis tipo 1.

Palabras claves: Neurofibromatosis. Neurofibromatosis segmentaria. Mosaicismo. Neurofibroma plexiforme.

ABSTRACT

Introduction: Segmental neurofibromatosis refers to patients with manifestations of Neurofibromatosis type 1 limited to a segment of the body, without affected relatives. It is an example of mosaicism. It occurs as a result of a postzygotic mutation in the Neurofibromatosis type 1 gene. Both somatic and gonadal cells can be affected. As most patients are asymptomatic or have few clinical signs, it can go unnoticed, even for the patient, so it is an underdiagnosed disease. **Clinical cases:** we describe three cases of segmental Neurofibromatosis: a 6 years old boy with bilateral presentation, characterized by a dorsal trunk café au lait spot from newborn period, which added a neurofibroma at 2 years of age; a 6 years old girl with a left brachial plexus plexiform neurofibroma; and a 8 years old girl with left inguinal fold freckles and café au lait spots, who associated an attentional deficit with hyperactivity disorder. **Discussion:** It is important to know this disorder, in order to make an early diagnosis, an appropriate treatment and genetic counseling. This last point is difficult due to the possibility of a gonadal mosaicism, by which a patient with segmental Neurofibromatosis can have descendants with Neurofibromatosis type 1.

Key words: Neurofibromatosis. Segmental neurofibromatosis. Mosaicism. Neurofibroma plexiform.

Recibido: 19/9/16 – Aceptado: 10/11/16

Departamento e Institución responsables: Cátedra de Neuropediatría. Instituto de Neurología. Prof. Dr. Américo Ricaldoni. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Centro Hospitalario Pereira Rossell. ASSE. Montevideo. Uruguay.

Correspondencia: Dra. Melania Rosas. Cátedra de Neuropediatría. Centro Hospitalario Pereira Rossell. Bulevar Artigas s/n. Montevideo – Uruguay. Teléfono: 099532216 E-mail: rosasmelania@gmail.com

Introducción

La Neurofibromatosis segmentaria (NS) es una enfermedad que se caracteriza por la presencia de manifestaciones de Neurofibromatosis tipo 1 (NF-1) limitadas a un área del cuerpo ⁽¹⁾. Los síntomas pueden incluir mancha café con leche, neurofibroma, pecas en pliegue axilar o inguinal, nódulos de Lisch, siendo más frecuentes las manchas café con leche y los neurofibromas ⁽¹⁾. Esta sub-diagnosticada debido a que la mayoría de los pacientes con NS son asintomáticos o tienen pocos signos clínicos y a que las complicaciones son infrecuentes, por lo que puede ser ignorada por el paciente y pasar desapercibida por los médicos ⁽²⁾. La prevalencia reportada es de 1 en 36.000 a 40.000 individuos en la población general ⁽²⁾, 10 a 20 veces menos frecuente que la NF1 ^(3,4).

Está determinada por una mutación post-cigótica en el gen NF-1, que conduce a un mosaicismosomático ⁽¹⁾. Esto se ha demostrado de manera concluyente en un paciente con NS, en el cual se encontró una microdelección del gen NF-1 en 18% de los fibroblastos cultivados de una mancha café con leche, pero estuvo ausente en los fibroblastos de la piel normal y linfocitos de sangre ⁽⁵⁾.

Su distribución segmentaria y la ausencia de antecedentes familiares permiten plantear que la NS es un mosaicismosomático, en el gen de la NF-1, ubicado en el cromosoma 17. Las mutaciones que ocurren durante las divisiones celulares mitóticas en el embrión dan como resultado el mosaicismosomático, con la expansión clonal subsiguiente de las células afectadas ⁽⁶⁾.

El efecto clínico del mosaicismosomático depende de la etapa en que se produce la mutación ⁽²⁾. Una mutación que se produce muy temprano en el desarrollo embrionario puede afectar a muchos tejidos somáticos y por lo tanto se puede esperar que resulte en la NF-1 generalizada, clínicamente indistinguible de las formas sin mosaicismosomático ⁽⁶⁻⁸⁾. Por el contrario, las mutaciones que ocurren más adelante pueden dar lugar a un fenotipo confinado a una sola región del cuerpo o incluso a un solo órgano ^(5,6). El mosaicismosomático que surge en una etapa embrionaria temprana puede afectar tanto a las células somáticas como a las germinales. Tales individuos (mosaicos gonosómicos) corren el riesgo de tener hijos afectados ⁽⁶⁾.

La importancia de este reporte radica no sólo en la baja frecuencia de la NS, sino en recordar las diferentes variantes clínicas de la neurofibromatosis para evitar que los casos de la variedad segmentaria pasen inadvertidos. Aunque frecuentemente no asocian síntomas o signos acompañantes, en ocasiones pueden presentar complicaciones propias de la neurofibromatosis.

Casos Clínicos

Caso 1. Varón de 6 años, sin antecedentes familiares de enfermedad neurocutánea. Desde el nacimiento presenta mácula marrón única bilateral en el dorso, a nivel del sector inferior de las regiones torácicas, la totalidad de las regiones lumbares y extendiéndose a ambas regiones glúteas. El límite superior de la mácula remeda a las líneas de Blaschko.

A la edad de 2 años agrega numerosas pápulas y nódulos blandos en el mismo lugar. El examen físico reveló múltiples nódulos blandos, de color de la piel, en el mismo lugar que la mancha café con leche (Figura 1). No se observaron lesiones de piel en otras partes del cuerpo. El examen oftalmológico con lámpara de hendidura y la resonancia magnética de cráneo fueron normales.



Figura 1: Múltiples neurofibromas distribuidos bilateralmente en su espalda, sobre la mancha café con leche.

El examen histológico de uno de los nódulos, realizado a los 6 años de edad, reveló un tumor multinodular, sin atipia nuclear, mitosis o hiperplasia celular, compatible con neurofibroma. En la evolución presentó lesión en región torácica baja, clínicamente vinculada con nervio intercostal. La tumoración no tuvo crecimiento y se decidió controlar clínicamente.

Caso 2. Niña de 6 años, con diagnóstico previo de parálisis braquial obstétrica izquierda. Consulta por tumoración supraclavicular izquierda, indolora y sin elementos fluxivos, se desconoce tiempo de evolución de la misma. Es remitida para evaluación por la pediatra a los 4 años de vida.

Como antecedente perinatal, nació por cesárea por presentación de cara y prociencia de miembro superior izquierdo. El desarrollo neurocognitivo es acorde a su edad. Sin antecedentes familiares a destacar. A nivel del miembro superior izquierdo presentaba hipotrofia de brazo, muy marcada en antebrazo y mano. Hipotonía con hiperpasividad a predominio distal. Paresia a predominio distal (elevación anterior y abducción de hombro pasa los 90°, flexión de codo contra gravedad, extensión de codo, flexión y extensión de puño realizan desplazamiento no venciendo gravedad, flexión y extensión de dedos contracción muscular palpable sin movimiento, músculos intrínsecos de la mano pléjicos). Reflejo bicipital presente, arreflexia tricipital, estilo-radial y cúbito-pronador.

Estudio eléctrico muestra denervación total y parcial de severa entidad a nivel del territorio de los troncos medio e inferior del plexo braquial izquierdo, con signos de denervación activa dado por fibrilaciones y ondas positivas (Figura 2). La Resonancia magnética de cráneo, cuello y tórax con contraste muestra imágenes radicales izquierdas marcadamente engrosadas correspondientes a C6 y a C7 (Figura 3).

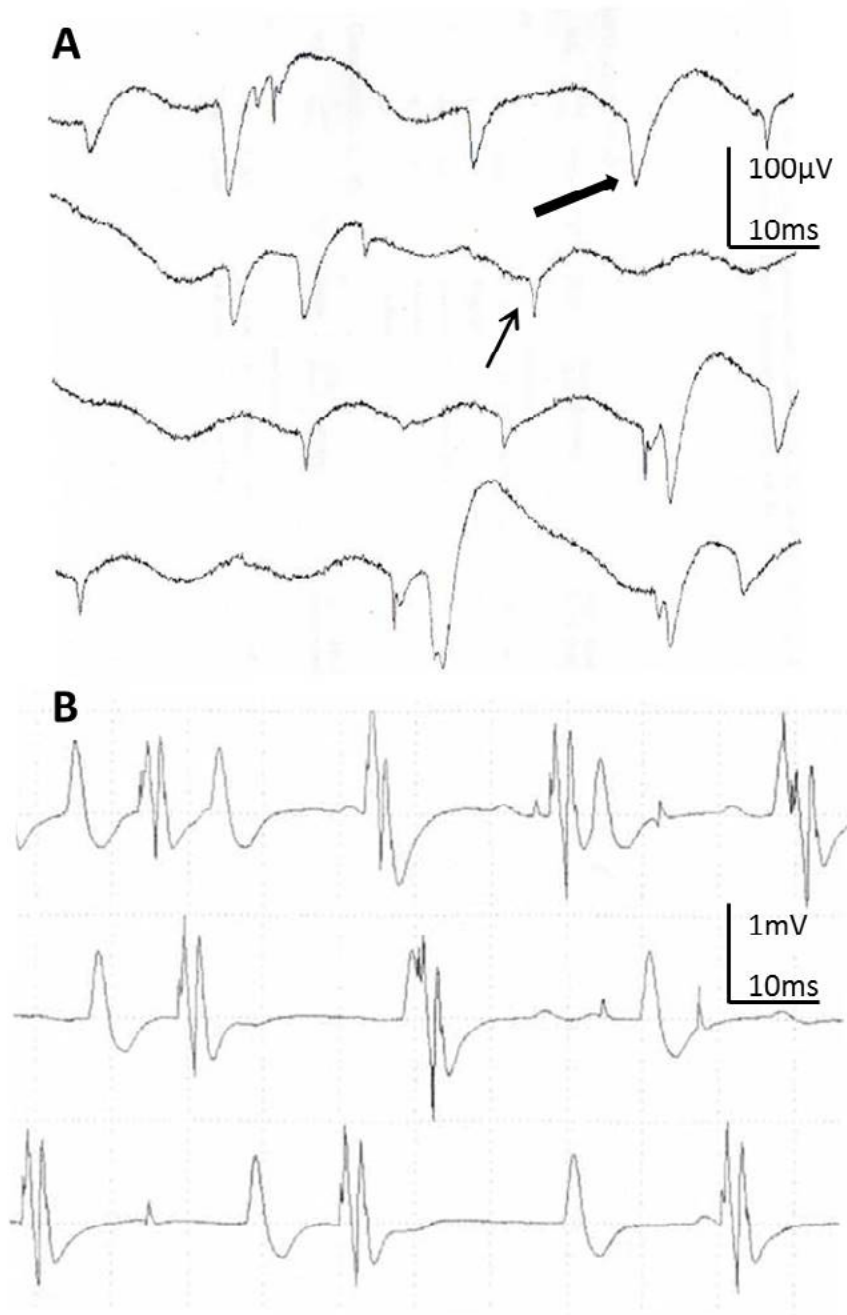


Figura 2: Electromiograma a nivel del músculo primer interóseo dorsal. A. Reposo mostrando las fibrilaciones (flecha fina) y ondas positivas (flecha gruesa). B. Frente a la contracción muscular voluntaria máxima se observa una severa reducción de las unidades motoras.

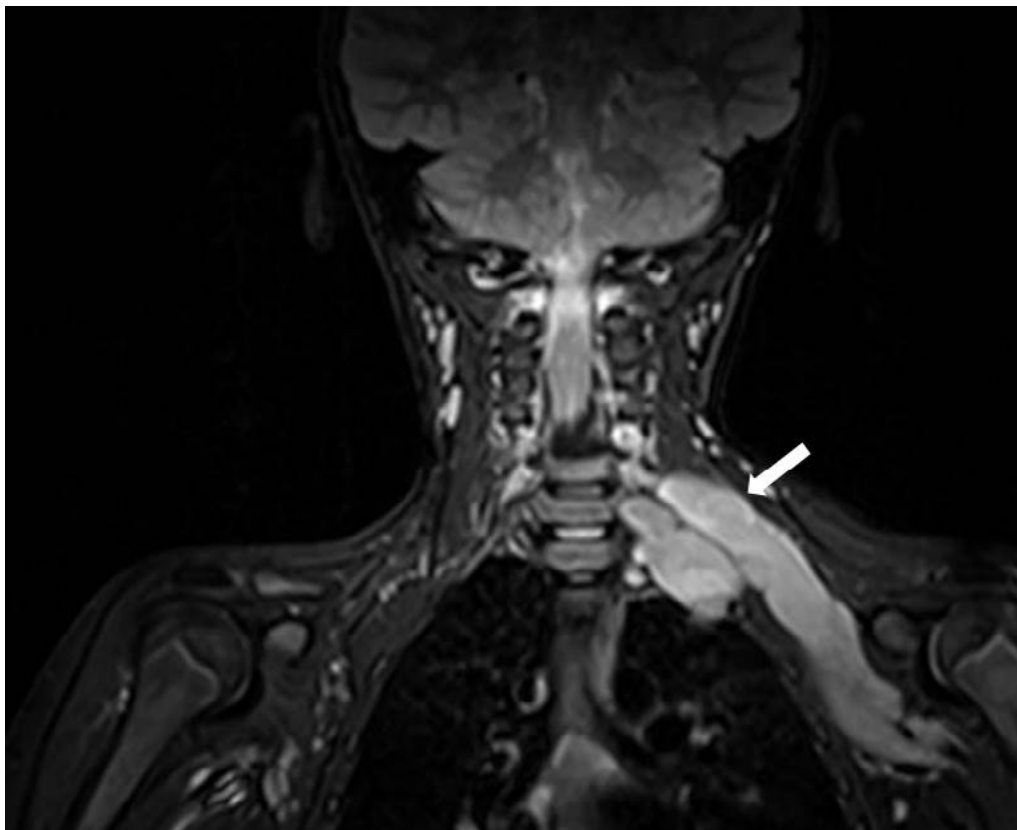


Figura 3: RM, secuencia STIR que muestra engrosamiento de las raíces C6 y C7 izquierdas, desde la emergencia del neuroforamen hasta la región axilar (flecha blanca).

Se decide realizar cirugía, la cual se decidió planificar en base a los hallazgos intraoperatorios. Se abordó por vía supraclavicular y se resecó parte de la masa que afectaba el tronco superior, controlando con neuro-estimulación intra-operatoria para no agravar el déficit motor. Se hizo anatomía patológica extemporánea obteniéndose resultado compatible con neurofibroma plexiforme, por lo que se decidió no continuar con la resección por el riesgo de déficit motor. En el postoperatorio la niña presentó síntomas sensitivos deficitarios leves en territorio de C6 que mejoraron en la evolución. Tuvo conservación motora completa. Actualmente está en seguimiento clínico e imagenológico.

Caso 3. Niña de 8 años, sin antecedentes familiares de enfermedades neurocutáneas. Buen crecimiento y desarrollo. Derivada para valoración por manchas café con leche y pecas inguinales en miembro inferior izquierdo (Figura 4), constatadas en la primera infancia. No presenta macrocefalia ni nódulos de Lisch, valorados a través de la lámpara de hendidura. Resonancia de cráneo normal. Desde el punto de vista neuropsicológico asocia un trastorno por déficit atencional con hiperactividad leve sin tratamiento farmacológico.

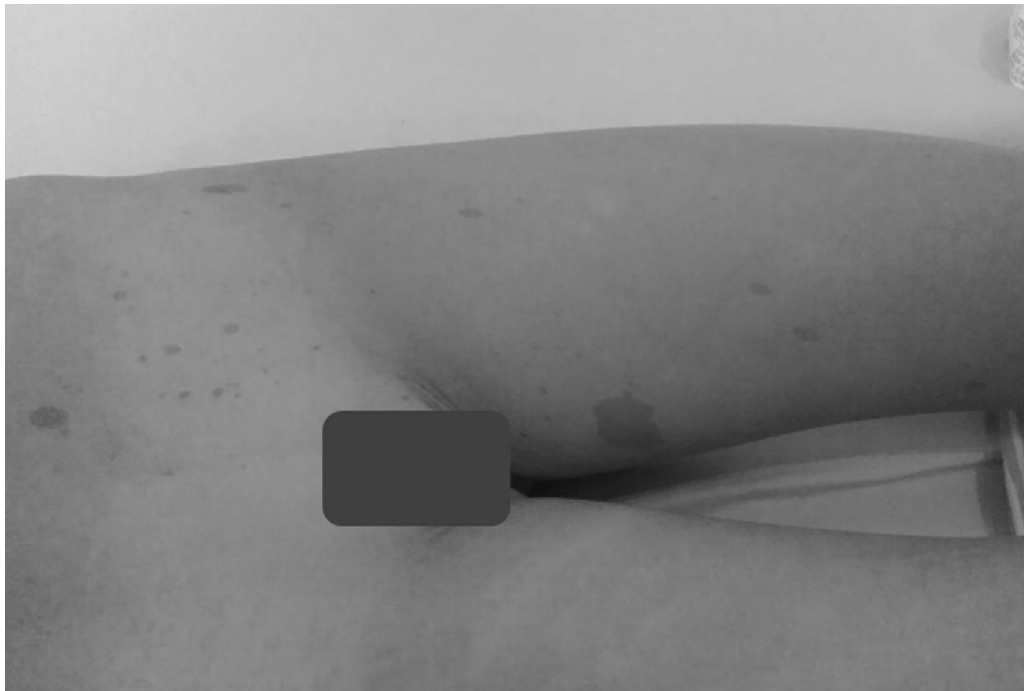


Figura 4: Manchas café con leche y pecas inguinales en el miembro inferior izquierdo.

Discusión

En el año 2001, Ruggieri y Huson propusieron la siguiente clasificación para NS: cambios pigmentarios únicamente; neurofibromas únicamente; cambios pigmentarios más neurofibromas; neurofibroma plexiforme únicamente ⁽²⁾.

Los tres casos clínicos que se presentan tienen manifestaciones consistentes con el diagnóstico de NS y pueden ser clasificados según las diferentes categorías antes mencionadas. Pacientes que tienen áreas muy limitadas de participación pueden ser considerados inicialmente como una variante de la normalidad ⁽²⁾, como ocurrió con la paciente del caso clínico 3, la cual regresa para la reevaluación después del aumento del número de las manchas café con leche y la aparición de las pecas inguinales.

La historia natural y la progresión de los cambios cutáneos de la NS son similares a la NF-1 generalizada ⁽⁴⁾. En ambas condiciones, cambios pigmentarios y neurofibromas plexiformes suelen aparecer en la infancia, mientras que los neurofibromas generalmente se desarrollan durante la adolescencia ^(4,6).

A diferencia de la NF-1, en la NS no todos los pacientes con alteraciones pigmentarias desarrollan neurofibromas en la zona afectada en la evolución. Se presume que esto refleja el linaje celular en el que la mutación se llevó a cabo ⁽²⁾. El paciente del caso clínico 1 presenta neurofibromas y cambios en la pigmentación en un área circunscrita, en asociación con una zona de fondo más oscuro en la parte afectada del cuerpo.

Estos pacientes son frecuentemente diagnosticados de NF-1, sobre todo si se trata de áreas múltiples o de gran difusión ⁽²⁾, teniendo implicancias en el seguimiento y en el asesoramiento genético.

La gran mayoría de los niños con NF-1 puede diagnosticarse con precisión después de los 6 años de edad: el 97% han desarrollado seis o más manchas café con leche mayor de 5mm de diámetro y el 81% pecas axilares/inguinales ⁽⁹⁾.

Nuestros tres pacientes, si bien habían manifestado los síntomas y/o signos durante la primera infancia, en la actualidad tienen más de 6 años de edad, no agregando lesiones que nos hicieran pensar en una NF-1 generalizada.

Las características de la enfermedad se limitan a la zona afectada, que varía de una tira estrecha a un cuadrante y, de vez en cuando, a la mitad del cuerpo. La distribución es generalmente unilateral, pero puede ser bilateral en el 6% de los casos, tal como se manifiesta en el caso clínico 1. La disposición puede ser simétrica o asimétrica. El lado derecho del cuerpo suele ser el más afectado. Los sitios afectados más comunes reportados son el tórax y el

abdomen en el 55% de los casos, extremidades superiores e inguinal/axilar en un 20% cada una, extremidades inferiores y la cara en el 10% cada uno ^(3,8).

En los pacientes con afectación pigmentaria, las fronteras parecen seguir las líneas de Blaschko en la mayoría de los casos. En los pacientes con neurofibromas, las lesiones suelen seguir un dermatoma o implican un nervio o plexo nervioso periférico ⁽²⁾. Nuestros pacientes se comportaron de esta manera.

Con respecto al caso 2, que se presenta con paresia de miembro superior izquierdo a predominio distal, fue diagnosticado como parálisis braquial obstétrica por los antecedentes perinatales, a pesar de que en la parálisis braquial obstétrica, la parte más afectada del plexo es la superior del tronco y generalmente, si la lesión alcanza el plexo inferior, la lesión del plexo superior es más grave ⁽¹⁰⁾.

La aparición y la historia natural de estas lesiones es la misma que cuando se presentan como una complicación en la NF-1 generalizada ⁽²⁾.

Cualquiera de las complicaciones típicas de la NF-1 puede hallarse en los pacientes con NS. Sin embargo, la prevalencia de estas complicaciones parece ser menor (7% aproximadamente) que en la NF-1 ⁽⁴⁾. De nuestros pacientes, únicamente el caso clínico número 3, asocia como comorbilidad un Trastorno por déficit atencional con hiperactividad.

De forma similar a las personas con NF-1, que tienen un riesgo de 7% de por vida para desarrollar cáncer, los pacientes con NS también demuestran un aumento en la incidencia (5%) de cáncer. Los tumores malignos más comúnmente observados fueron los de origen de la cresta neural: tumor de la vaina nerviosa periférica y melanoma ^(11,12).

El reconocimiento de esta enfermedad es importante para realizar un correcto manejo y seguimiento de los pacientes, dado el riesgo de complicaciones, y para un adecuado asesoramiento genético, dado que si bien la probabilidad es menor, pueden tener descendencia con NF-1.

Cuando un paciente presente criterios de NF-1 aparentemente aislados, es importante examinar la piel y realizar el examen oftalmológico a los padres, dada la eventualidad de que se deban a un mosaicismo gonadal y no a una mutación de novo.

Bibliografía

- 1- Listernick R, Mancini AJ, Charrow J. Segmental neurofibromatosis in childhood. *Am J Med Genet A*. 2003;121A:132-5.
- 2- Ruggieri M, Huson SM. The clinical and diagnostic implications of mosaicism in the neurofibromatoses. *Neurology*. 2001;56:1433-43.
- 3- González G, Russi ME, Lodeiros A. Bilateral segmental neurofibromatosis: a case report and review. *Pediatr Neurol*. 2007;36:51-3.
- 4- Tanito K, Ota A, Kamide R, Nakagawa H, Niimura M. Clinical features of 58 Japanese patients with mosaic neurofibromatosis 1. *J Dermatol*. 2014;41:724-8.
- 5- Colman S, Rasmussen S, Ho V, Abernathy C, Wallace M. Somatic mosaicism in a patient with neurofibromatosis type 1. *Am J Hum Genet* 1996;58:484-90.
- 6- Consoli C, Moss C, Green S, Balderson D, Cooper D, Upadhyaya M. Gonosomal mosaicism for a nonsense mutation (R1947X) in the NF1 gene in segmental neurofibromatosis type 1. *J Invest Dermatol*. 2005;125:463-6.
- 7- Tinschert S, Naumann I, Stegmann E, Buske A, Kaufmann D, Thiel G, et al. Segmental neurofibromatosis caused by somatic mutation of the neurofibromatosis type 1 (NF1) gene. *Eur J Hum Genet* 2000;8:455-9.
- 8- Jankovich I, Kovacevic P, Visnjic M, Jankovic D, Velickovic M. A unique case of hereditary bilateral segmental neurofibromatosis on the face. *An Bras Dermatol*. 2012;87:895-8.
- 9- Obringer A, Meadows A, Zackai E. The diagnosis of neurofibromatosis-1 in the child under the age of 6 years. *Am J Dis Child*. 1989;143:717-9.
- 10- Chuang D, Ma H, Wei F. A new evaluation system to predict the sequelae of late obstetric brachial plexus palsy. *Plast Reconstr Surg* 1998;101:673-85.

- 11- Cohen P. Segmental neurofibromatosis and cancer: report of triple malignancy in a woman with mosaic Neurofibromatosis 1 and review of neoplasms in segmental neurofibromatosis. *Dermatol Online J.* 2016;22:8.
- 12- Dang J, Cohen P. Segmental neurofibromatosis and malignancy. *Skinmed* 2010;8:156-9.

Caso clínico

Sarcoidosis pulmonar: actualización y reporte de casos

Pulmonary sarcoidosis: case report and update

Dr. Mauricio Amaral

Internista. Neumólogo. Ex Asistente de Clínica Médica. Ex Asistente de Neumología.

RESUMEN

Introducción: La sarcoidosis es una enfermedad multisistémica, granulomatosa, de etiología desconocida, con presentación clínica y curso evolutivo variable. El pulmón es el órgano más afectado (90% casos). Si bien el diagnóstico es anatómo-patológico, en situaciones particulares puede plantearse el mismo en base a hallazgos clínicos-radiológicos. El tratamiento está indicado en el paciente sintomático y/o en aquel paciente en el que se demuestra un compromiso funcional respiratorio. Se presenta el análisis de 7 casos de sarcoidosis de un centro de referencia nacional en intersticiopatías, según las manifestaciones clínicas, radiológicas, laboratorio respiratorio y la respuesta al tratamiento.

Resultados: 7 pacientes (5 mujeres, 2 hombres) con edad promedio 47 años al momento del diagnóstico, tiempo promedio de seguimiento 9,7 años. 6/7 estaban sintomáticos al momento del diagnóstico. El funcional respiratorio era normal en 4 y en los 3 restantes tenía un patrón obstructivo. La difusión de monóxido de carbono fue normal en todos al momento del diagnóstico. Todos recibieron tratamiento con corticoides. De la re-evaluación se destaca que todos estaban asintomáticos y que la difusión de monóxido de carbono se mantuvo normal sólo en 4 de ellos.

Discusión: Si bien se trata de una serie de pocos casos, presentaron una buena evolución clínica y funcional ante el tratamiento realizado como se observa en otros estudios publicados. No siendo así los resultados de la evolución radiológica

Palabras claves: sarcoidosis pulmonar

ABSTRACT

Introduction: Sarcoidosis is a multisystem granulomatous disease of unknown etiology, clinical presentation and variable course. The lung is the most affected organ (90% cases). While the diagnosis is anatomopathological, in particular situations may arise based on the same clinical and radiological findings. Treatment is indicated in the symptomatic patient and / or one patient who demonstrated a respiratory functional compromise. analysis of 7 cases of sarcoidosis of a national reference center in intersticiopatías is presented, according to the clinical, radiologic, and laboratory respiratory response to treatment.

Results: 7 patients (5 women, 2 men) with a mean age 47 years at diagnosis, 9.7 years average follow-up time. 6/7 were symptomatic at diagnosis. Respiratory function was normal in 4 and the remaining 3 had an obstructive pattern. Diffusion of carbon monoxide was normal in all at diagnosis. All were treated with corticosteroids. The re-evaluation stresses that all were asymptomatic and the diffusion of carbon monoxide remained normal in only 4 of them.

Discussion: Although it is a series of a few cases, showed good clinical and functional evolution with the treatment performed as seen in other published studies evolution. Not being thus the results of radiology evolution.

Key words: pulmonary sarcoidosis

Recibido: 1/6/16 - Aceptado: 18/10/16

Departamento e Institución responsables: Cátedra de Neumología. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Hospital Maciel. Montevideo - Uruguay.

Correspondencia: Dr. Mauricio Amaral. Av Islas Canarias 4189. Montevideo. Uruguay. Tel. 099339111. Email: mauricioamaralh@gmail.com

Introducción

La sarcoidosis es una enfermedad multisistémica granulomatosa de etiología desconocida, que se caracteriza por una presentación clínica y un curso evolutivo variable. Afecta predominantemente a adultos jóvenes y en la edad media de la vida.

Puede comprometer prácticamente cualquier sector del organismo, siendo el pulmón el órgano afectado con mayor frecuencia, hasta en un 90% de los casos. La severidad de esta afectación es muy variable tanto anatómica como funcionalmente.

Epidemiología

La sarcoidosis es una enfermedad ampliamente distribuida en todo el mundo, con tasas de incidencia y prevalencia que varían para cada región considerada. Es más frecuente en países de clima templado y particularmente en la población negra de EEUU, especialmente en mujeres ⁽¹⁾.

Se han comunicado tasas de prevalencia tan variables como 28 casos por 100.000 habitantes en países nórdicos, 3 por 100.000 en Japón y 213 por 100.000 en mujeres irlandesas en edad fértil. En cuanto a la incidencia, en EEUU la tasa es de 5.9 por 100000 personas-año para los varones y 6.3 por 100000 personas-año para las mujeres ⁽²⁾.

Aunque puede presentarse a cualquier edad, más del 50% de los pacientes tienen entre 20 y 40 años ⁽³⁾.

La forma de presentación y la severidad de la enfermedad tienen diferencias de acuerdo al grupo étnico estudiado. Varios estudios sugieren que se presenta con mayor severidad en raza negra. La frecuencia de ciertas manifestaciones extratorácicas es también variable: el eritema nodoso es más frecuente en europeos, la uveítis crónica es más frecuente en pacientes de raza negra de EEUU ⁽⁴⁾.

Etiología

Aunque la causa de la sarcoidosis es desconocida, la hipótesis actual es que esta enfermedad se produce por una respuesta inmunológica particular frente a ciertos antígenos medioambientales específicos, en personas genéticamente predispuestas. La distribución geográfica amplia de esta enfermedad y las presentaciones clínicas dispares sugieren la participación de múltiples factores ⁽⁵⁾.

Se han analizado numerosos factores epidemiológicos que podrían contribuir en el desarrollo de sarcoidosis, pero ninguno ha demostrado por sí mismo una correlación estrecha con la enfermedad ⁽⁶⁾. Se han evocado como responsables diversos microorganismos, fundamentalmente las micobacterias. Las evidencias de la relación entre infección por micobacterias y sarcoidosis incluyen la similitud histológica de ambas lesiones y el hallazgo de ADN micobacteriano en el interior de lesiones sarcoideas detectado por reacción en cadena de polimerasa (PCR) ⁽⁷⁾.

Se ha propuesto que existe una predisposición genética, lo cual estaría evidenciado por las variaciones epidemiológicas raciales y en grupos familiares. Esta predisposición estaría en relación con el sistema HLA ⁽⁶⁾.

Patogenia

La sarcoidosis es el prototipo de respuesta inmunitaria compartimentalizada. Se observa una intensificación de la inmunidad celular a nivel pulmonar y en otros sitios de afectación sarcoidótica. En contraste, se observa inmunidad celular deprimida a nivel de circulación periférica ⁽⁵⁾.

Las respuestas inflamatorias del pulmón sarcoideo están reguladas por una compleja red de citocinas interrelacionadas (TNF, IL-1, IL-6, IL-12, entre muchas otras). La importancia del TNF (factor de necrosis tumoral) en su patogenia es apoyada por

estudios que demostraron la eficacia de las terapias biológicas con antiTNF en el tratamiento de algunos pacientes ⁽⁸⁾.

Anatomía patológica

El granuloma epitelioides es la lesión característica de la sarcoidosis.

El granuloma es una pequeña formación nodular que está constituida por la agregación de células inflamatorias mononucleares o macrófagos modificados que se asemejan a células epiteliales, rodeado por un borde de linfocitos, y que a menudo presenta células gigantes multinucleadas. Algunos granulomas contienen también eosinófilos y células plasmáticas, y es común hallar algún grado de fibrosis alrededor de la lesión ⁽⁹⁾.

En la sarcoidosis los granulomas pueden mostrar diferentes etapas de evolución en la misma muestra de tejido, de manera tal que pueden encontrarse granulomas celulares activos cerca de lesiones fibróticas. La distribución es perivascular con frecuente compromiso de vasos sanguíneos ⁽¹⁾.

Clínica

El cuadro clínico es proteiforme, con manifestaciones predominantemente respiratorias. Las manifestaciones pulmonares afectan al 90% de los pacientes con sarcoidosis.

Entre un 12 y un 50% de los pacientes con sarcoidosis se encuentran asintomáticos al diagnóstico.

Entre un 15-40% se presentan con síntomas respiratorios, siendo los más frecuentes la tos y la disnea. ⁽⁵⁾ El compromiso pleural es poco frecuente

Los hallazgos físicos generalmente están ausentes. Los estertores crepitantes están presentes en menos del 20% de los casos. El hipocratismo digital es poco habitual.

Los síntomas constitucionales como adelgazamiento, astenia, adinamia, malestar general se asocian habitualmente a afectación multisistémica y aparecen en 1/3 de los pacientes ⁽¹⁰⁾.

Manifestaciones extrapulmonares

Respecto a las manifestaciones de compromiso multisistémico prácticamente cualquier órgano puede verse afectado por esta enfermedad. Los compromisos más frecuentes y relevantes son los siguientes: entre un 10-35% presentan lesiones cutáneas, 10-25% compromiso ocular, 5-17% compromiso articular, aproximadamente un 5% presenta afectación cardíaca y otro 5% compromiso neurológico ⁽⁵⁾.

La neurosarcoidosis y la sarcoidosis cardíaca son consideradas graves y de mal pronóstico.

a) Compromiso cutáneo

Se destacan 2 manifestaciones predominantes:

- Eritema nodoso: es marcador de sarcoidosis aguda, generalmente remite en 6 a 8 semanas, es más frecuente en mujeres
- Lupus pernio: constituye una forma crónica de sarcoidosis. Se presenta como nódulos de color púrpura, ligeramente elevados, localizados en cara, cuello, hombros y/o dedos ⁽¹⁰⁾.

Otras lesiones cutáneas incluyen: nódulos subcutáneos, alopecia, placas, lesiones hipo o hiperpigmentadas ⁽⁹⁾.

b) Compromiso ocular

Es más frecuente en mujeres en edad reproductiva. La lesión característica es la uveítis. Los pacientes de raza negra desarrollan más frecuentemente uveítis anterior, mientras que en raza blanca es más frecuente la uveítis posterior.

También puede ocurrir afectación de la conjuntiva, esclerótica, retina y cristalino, produciendo cataratas o glaucoma. También se puede presentar edema de papila, conjuntivitis bilateral inespecífica, queratoconjuntivitis seca y compromiso de la glándula lacrimal. ⁽¹⁰⁾

c) Compromiso articular

Se han descrito fundamentalmente tres formas de afectación articular en la sarcoidosis: episodios simples o recurrentes de artritis mono o poliarticular que no deja deformaciones, artritis persistente, o poliartritis migratoria que pueden presentarse en el contexto de un síndrome de Lofgren ⁽³⁾.

d) Sarcoidosis cardíaca

Puede haber compromiso del sistema de conducción que aumenta el riesgo de arritmias y muerte súbita. El miocardio puede afectarse, de tal manera que el ecocardiograma puede mostrar disquinesia del ventrículo izquierdo, disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, así como hipertrofia ventricular derecha por hipertensión pulmonar, siendo todos estos hallazgos inespecíficos. ^(10, 11)

La resonancia nuclear magnética provee información de compromiso cardíaco con alta sensibilidad y la tomografía por emisión de positrones (PET) se ha ganado un lugar importante en la evaluación de estos pacientes al mostrar un patrón característico de afectación sarcoidótica miocárdica. ⁽¹²⁾

e) Neurosarcoidosis

La afectación más común es la mononeuritis múltiple. Los pares craneanos más afectados son el séptimo y el segundo. El compromiso meníngeo es un hallazgo frecuente en la autopsia.

Diagnóstico

El diagnóstico de sarcoidosis es habitualmente tardío. Los pacientes suelen estar con manifestaciones clínicas durante más de 3 meses antes de la confirmación diagnóstica de la enfermedad. ⁽⁸⁾

La mayoría de los casos requerirán un estudio anatomopatológico para confirmar el diagnóstico.

En situaciones particulares puede plantearse el diagnóstico en base a los hallazgos clínic radiográficos. Esto incluye las siguientes presentaciones: ⁽¹³⁾

1. Adenopatías hiliares bilaterales y simétricas en la radiografía de un paciente asintomático
2. Síndrome de Lofgren: eritema nodoso, adenopatías hiliares, fiebre y artritis ⁽¹⁴⁾
3. Síndrome de Heerfordt's: uveítis, parotiditis y fiebre.

El resto de las presentaciones de esta enfermedad, que constituye la enorme mayoría de los casos, requerirán una biopsia confirmatoria que demuestre la presencia de granulomas epitelioides no caseificantes.

Esta biopsia podrá ser extraída del pulmón, de adenopatías hiliares, de la piel o de cualquier otro sector comprometido.

Cuando la afectación fundamental es pulmonar, la biopsia transbrónquica (BTB) mediante fibrobroncoscopia es el procedimiento recomendado. Entre los pacientes

con radiografía patológica el rendimiento diagnóstico para éste método se ha reportado entre 85 – 90%.⁽¹⁰⁾

Cuando la BTB no es diagnóstica y no existen otros sitios identificados de fácil acceso para biopsiar, la biopsia pulmonar quirúrgica puede estar indicada.

La presencia de adenopatías mediastinales planteará la posibilidad de biopsia ganglionar mediante mediastinoscopia. El rendimiento diagnóstico de este procedimiento es cercano al 90%⁽¹⁰⁾

En los últimos años el uso del ultrasonido endobronquial (EBUS) ha colaborado en el diagnóstico de sarcoidosis, al incrementar la capacidad diagnóstica de la fibrobroncoscopia, permitiendo acceder a una muestra citológica ganglionar prescindiendo de la cirugía. Además, esta técnica puede tener acceso a grupos ganglionares a los que no se llega mediante mediastinoscopia.⁽⁸⁾

En un ensayo aleatorizado, Tremblay y cols. compararon el rendimiento de la punción aspirativa transbronquial convencional vs. la guiada por EBUS para el diagnóstico de sarcoidosis. Los autores encontraron que el rendimiento de la punción citológica mejoró significativamente mediante el uso del ultrasonido endobronquial (Convencional=73%, EBUS=96%)⁽¹⁵⁾

Es muy probable que la extensión del uso del EBUS en los servicios de endoscopia respiratoria facilite el diagnóstico de sarcoidosis en un futuro cercano.

Se ha sugerido que el lavado bronquiolo-alveolar (LBA) podría aportar al diagnóstico de sarcoidosis. Este estudio muestra en estos pacientes un incremento del número de linfocitos T helper (CD4) y de la relación CD4/CD8, con aumento de los macrófagos alveolares activados y la presencia de linfocinas y marcadores bioquímicos. Sin embargo, el aumento de la relación CD4/CD8 y los marcadores bioquímicos no han demostrado ser lo suficientemente específicos como para distinguir sarcoidosis de otras intersticiopatías pulmonares.⁽¹⁰⁾

a) Imagenología

La radiografía de tórax es la técnica de imagen más común para evaluar a los pacientes con sarcoidosis pulmonar. Es patológica en más del 90% de los pacientes portadores de sarcoidosis

El hallazgo más característico son las adenopatías hiliares bilaterales, a menudo con adenopatías paratraqueales derechas en forma concomitante. El aumento del tamaño de los ganglios linfáticos está presente en un 50 a 85% de los casos.⁽¹⁰⁾

Los infiltrados parenquimatosos con o sin adenopatías hiliares se presentan en un 25 a 50% de casos. Son infiltrados frecuentemente bilaterales y simétricos y comprometen los lóbulos superiores, particularmente segmentos apicales y posteriores. Pueden ser opacidades reticulonodulares u opacidades alveolares confluentes con consolidación o nódulos pulmonares bien circunscriptos.

En etapas avanzadas la radiografía de tórax puede mostrar alteraciones tales como distorsión de la arquitectura pulmonar, reducción volumétrica de los lóbulos superiores, ascenso hilar con retracción y presencia de cavidades.⁽³⁾

En la década de 1960, Scadding propuso un sistema de clasificación de la radiografía de tórax del paciente con sarcoidosis⁽¹⁶⁾. En la tabla I se presenta la modificación del sistema de clasificación original que es el usado actualmente.

La gran mayoría de los pacientes (55-90%) se encuentran en estadio I o II al momento del diagnóstico⁽⁸⁾.

TABLA 1
CLASIFICACIÓN RADIOLÓGICA DE LA SARCOIDOSIS

<i>Estadio</i>	<i>Hallazgos radiológicos</i>
Estadio 0	Radiografía de tórax normal
Estadio I	Adenopatías mediastínicas
Estadio II	Adenopatías mediastínicas y afectación parenquimatosa
Estadio III	Afectación parenquimatosa
Estadio IV	Fibrosis pulmonar

Tabla 1: sistema de clasificación actual radiológico para sarcoidosis pulmonar.

En la descripción original de esta clasificación se observó que los pacientes en estadio I tenían una probabilidad superior a 90% de resolución de los hallazgos radiográficos dentro de 2 años, mientras que aquellos con estadio III resolvieron las alteraciones en menos de un tercio de los casos a los 2 años ⁽¹⁷⁾.

Se ha demostrado que el estadio radiológico se correlaciona en forma débil con el nivel de disnea ⁽¹⁸⁾

La tomografía computada (TC) de tórax es más sensible y específica que la radiografía de tórax en el estudio del parénquima pulmonar y las estructuras hiliomediastinales.

La TC de alta resolución (TCAR) de tórax ha ganado un lugar de suma importancia en el estudio de esta y otras patologías intersticiales del pulmón al aportar mejores imágenes, que permiten discriminar entre alveolitis y fibrosis, entre muchas otras ventajas. ⁽¹⁰⁾

La imagen más característica de sarcoidosis en la TCAR consiste en pequeños nódulos en una distribución perilinfática, visibles en relación a las regiones peribroncovasculares, las cisuras, las regiones costales subpleurales, los septos interlobulillares y las regiones centrolobulillares. Sin embargo, el grado al cual esas estructuras están afectadas varía considerablemente dependiendo del paciente. ⁽¹⁹⁾

Las anomalías parenquimatosas predominan en lóbulos superiores y en las regiones peribroncovasculares.

Menos frecuentes son: opacidades en vidrio deslustrado, grandes nódulos o consolidación, hallazgos compatibles con fibrosis incluyendo panal de abeja y bronquiectasias por tracción. ⁽¹⁹⁾

Se ha sugerido que la presencia de áreas de atenuación en vidrio deslustrado en la TCAR puede guardar relación con un estado inflamatorio que probablemente responda al tratamiento. ⁽⁸⁾

La tomografía por emisión de positrones (PET) ha tomado relevancia en los últimos años. Su importancia radica en que es un estudio capaz de objetivar la presencia de actividad sarcoidótica en áreas presumiblemente afectadas.

De esta manera el PET puede ser útil para identificar los sitios más adecuados para la biopsia diagnóstica. Este fue el procedimiento utilizado en un gran estudio prospectivo realizado por Teirstein y cols ⁽²⁰⁾ que demostró un significativo aumento del rendimiento diagnóstico de las biopsias guiadas por PET.

El PET también puede objetivar la presencia de sarcoidosis en órganos relativamente inaccesibles como el corazón. Respecto a la sarcoidosis cardíaca, se ha demostrado que el PET tiene un patrón característico de afectación. ⁽¹²⁾

b) Estudios funcionales respiratorios

En pacientes con sarcoidosis pulmonar en estadio I sólo un 20% presentan alteraciones en el estudio de la función pulmonar. En estadios II, III y IV las alteraciones están presentes en el 40 a 70% de los pacientes. ⁽¹⁰⁾

Cuando existe compromiso intersticial la sarcoidosis suele presentar un patrón restrictivo, manifestado por la disminución de los volúmenes pulmonares, y anomalías del intercambio gaseoso, medido por la capacidad pulmonar de difusión del monóxido de carbono (DLCO)

Las alteraciones obstructivas están presentes en 1/3 o más de los pacientes con compromiso parenquimatoso pulmonar. Se ha informado correlación entre la obstrucción de la vía aérea y la presencia de síntomas respiratorios, incremento de la morbilidad y riesgo de muerte. ⁽²¹⁾

El hecho de que algunos pacientes con estadio radiológico 0 ó I presenten patrón funcional restrictivo, sugiere que las pruebas de función pulmonar son más sensibles que la radiografía de tórax para detectar neumopatía parenquimatosa. Se considera al aumento de la diferencia alveoloarterial de oxígeno el parámetro más sensible para detectarla, seguido por la DLCO y la capacidad vital. ⁽⁸⁾

La reducción de la DLCO puede estar presente en etapas tempranas de la enfermedad. ⁽¹⁰⁾

El test de marcha de los seis minutos (TM6M) es un estudio útil en la valoración funcional de estos pacientes. Se ha demostrado una correlación significativa entre el nivel de disnea y el resultado del TM6M ⁽⁸⁾

La hipoxemia en reposo es de aparición tardía y puede observarse en etapas avanzadas. ⁽³⁾

c) Hipertensión pulmonar

La hipertensión pulmonar (HP) es una complicación común de la sarcoidosis pulmonar avanzada y su presencia se asocia con un aumento de la mortalidad. Si bien algunos casos de HP se deben a la disfunción ventricular izquierda, la gran mayoría son causados por hipertensión pulmonar precapilar. Los pacientes con hipertensión pulmonar precapilar tienen peor pronóstico que aquellos con HP poscapilar ⁽²²⁾

La HP en estos pacientes puede tener un origen multifactorial: Por enfermedad del ventrículo izquierdo (HP grupo II), por hipoxemia crónica secundaria a patología intersticial (HP Grupo III), y/o por infiltración granulomatosa perivascular (HP grupo V).

d) Alteraciones bioquímicas

Hipercalcemia: Su incidencia varía del 2 al 63% según los diferentes autores. Los macrófagos alveolares son capaces de producir calcitriol, el cual incrementa la absorción de calcio a nivel intestinal. En la sarcoidosis esta sustancia se produciría en sitios de actividad lesional y en los granulomas donde se encuentran macrófagos activados. Cuando la hipercalcemia es persistente puede traer complicaciones, tales como arritmias, nefrolitiasis, etc., y constituir una indicación de tratamiento con corticoides. ⁽²³⁾

Enzima convertidora de angiotensina (ECA): Esta enzima es producida por las células epitelioides de los granulomas y por los macrófagos alveolares. El aumento de la ECA se considera un marcador de la presencia de granulomas. Altos niveles de la misma han sido encontrados en la enfermedad activa y generalizada. Cambios en los niveles

séricos de ECA tienen una alta sensibilidad para predecir recaída de la enfermedad, mayor que las pruebas funcionales o la radiografía de tórax. ⁽²³⁾

Tratamiento

El tratamiento medicamentoso de la sarcoidosis está indicado en el paciente sintomático, y/o en aquel paciente en el que se demuestra un compromiso funcional respiratorio.

La proporción de pacientes que necesitan tratamiento varía ampliamente en las diferentes series, entre un 20% a un 80%. Se ha observado que casi la mitad de los pacientes continuará necesitando terapia sistémica 5 años después del diagnóstico inicial. ⁽²⁴⁾

El encare de tratamiento para la sarcoidosis tiene actualmente un enfoque escalonado.

La mitad de los pacientes con sarcoidosis no necesitan terapia inicial. Aquellos pacientes que no necesitan la terapia sistémica en los primeros 6 meses tienen una probabilidad tan sólo del 10% de necesitarla a largo plazo durante el curso de su enfermedad. ⁽²⁴⁾

Los glucocorticoides orales como la prednisona son el primer escalón del tratamiento. La dosis diaria inicial es de 20 a 40 mg. Esta dosis se reduce posteriormente cada 2-3 meses según la respuesta al tratamiento y la presencia de efectos secundarios o adversos.

Si bajo el tratamiento corticoideo el paciente tiene progresión de la enfermedad o efectos adversos debe considerarse la utilización de otros fármacos como metotrexate, azatioprina, leflunomida o micofenolato mofetil. ⁽²⁴⁾

Si la terapia con prednisona y/o fármacos de segunda línea no controlan la enfermedad, actualmente se considera como siguiente paso la elección de un anti-TNF (factor de necrosis tumoral). ^(25,26)

Hasta el momento, el infliximab es el anti-TNF más estudiado, con dos ensayos controlados aleatorizados ^(27,28) que ponen de manifiesto su eficacia.

El rituximab puede ser considerado una opción terapéutica ya que ha sido reportado como eficaz para el tratamiento de sarcoidosis ^(29,30). Su mecanismo de acción es incierto.

Pronóstico

La mayoría de los pacientes con sarcoidosis tiene buen pronóstico. En 2/3 de los casos la enfermedad se resuelve espontáneamente con secuelas mínimas o nulas. Esta remisión se produce generalmente en los primeros 6 meses luego del diagnóstico, aunque se han visto remisiones en los siguientes 2 a 5 años. ⁽³¹⁾

Alrededor de 1/3 de los pacientes desarrollan enfermedad crónica progresiva, siendo la fibrosis crónica progresiva la causa más común de muerte. ⁽³²⁾

La probabilidad de remisión varía de acuerdo al estadio de la enfermedad, presentando el estadio I un 60 a 80% de remisión espontánea, el estadio II un 50 a 70% de remisiones (generalmente bajo tratamiento). La remisión es de un 30% en el estadio III. La probabilidad de remisión en estadio IV es nula. ⁽³³⁾

Se han descripto múltiples marcadores de mal pronóstico: raza negra, presentación insidiosa, radiografía de tórax en estadio III o IV, enfermedad pulmonar progresiva, afectación del tracto respiratorio superior, el lupus pernio, la uveítis crónica y el compromiso óseo. ⁽⁵⁾ Entre estos se destacan por su especial severidad: la hipertensión pulmonar, la neurosarcoidosis y la sarcoidosis cardíaca.

Con el objetivo de valorar la evolución clínica, radiológica, del laboratorio respiratorio y la respuesta al tratamiento de pacientes con sarcoidosis pulmonar se presentan el siguiente reporte de casos.

Metodología

Se trata de un estudio descriptivo retrospectivo-prospectivo. Se realizó un análisis retrospectivo de los pacientes con diagnóstico de sarcoidosis pulmonar confirmado por biopsia o cuadro clínico típico que están en seguimiento actual en la policlínica de intersticiopatía, y que contarán con estudios del laboratorio respiratorio (espirometría, DLCO, TM6M) y radiografía de tórax al momento del diagnóstico de la enfermedad. Los casos incluidos fueron re-evaluados mediante anamnesis, espirometría, DLCO, TM6M y radiografía de tórax para el presente informe (abril 2016).

El equipo utilizado para la espirometría y DLCO fue un Easy One Pro, y se realizó según protocolos de ATS.

El TM6M se realizó según procedimiento estandarizado por las guías de ATS.

Resultados

Fueron incluidos 7 pacientes (5 mujeres y 2 hombres). La edad promedio al momento del diagnóstico fue de 47 años (17-56) y el tiempo promedio de seguimiento fue de 9,7 años, con un rango de 2 a 17 años.

Todos los pacientes tuvieron diagnóstico de sarcoidosis confirmado por biopsia a excepción de uno que se presentó como un síndrome de Löfgren y no requirió biopsia confirmatoria.

4 pacientes son no fumadores, 2 son ex fumadores con un índice paquete año (IPA) de 8 y 15 respectivamente, y 1 paciente es fumador activo con IPA de 12.

Presentación clínica: 6/7 pacientes estaban sintomáticos al momento del diagnóstico, siendo el síntoma predominante la disnea, presente en todos los casos (disnea de esfuerzo grado 2 o 3 de la mMRC). En 1 paciente se llegó al diagnóstico a partir de un hallazgo radiológico, sin traducción clínica.

Al momento de la re-evaluación, 5/7 estaban asintomáticos, y 2 presentaban disnea (grado 1 y 3 de la mMRC).

4/7 pacientes presentaron compromiso extra-pulmonar al momento del diagnóstico, todos ellos a forma de lesiones cutáneas.

Al momento de la re-evaluación estos 4 pacientes mostraron regresión de las lesiones cutáneas iniciales. Otro paciente presentó en la evolución una lesión interpretada como lupus discoide.

Radiología: en los gráficos 1 y 2 se presentan los hallazgos radiológicos al inicio y al momento de la re-evaluación.

Gráfico 1: hallazgos radiológicos según clasificación actual al momento del diagnóstico.

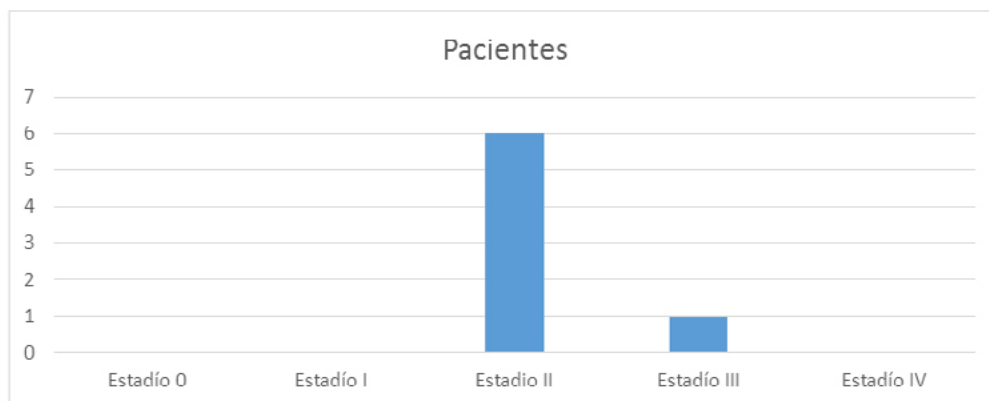
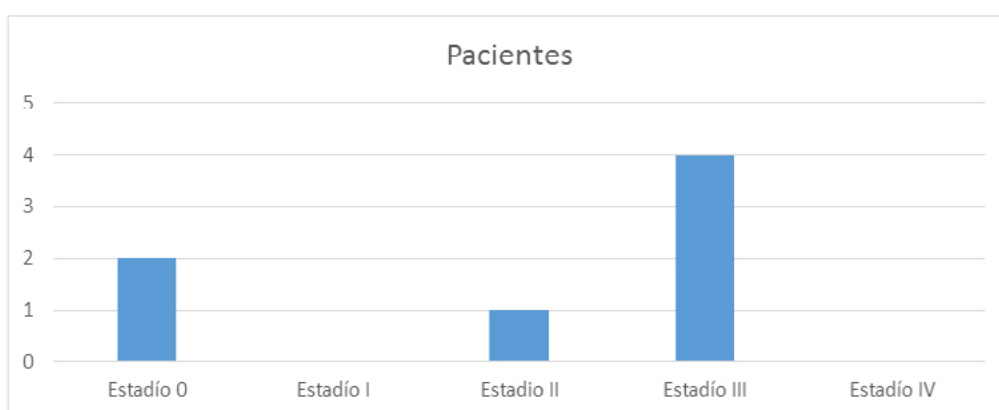


Gráfico 2: hallazgos radiológicos según clasificación actual al momento de la re-evaluación.



2 pacientes mostraron regresión radiológica y 3 de ellos experimentaron progresión.

Laboratorio respiratorio: en el gráfico 3 se presentan los resultados del funcional respiratorio al momento del diagnóstico. El patrón obstructivo al momento del diagnóstico era leve (VEF1 72) en un paciente, moderado (VEF 1 62) en otro y moderadamente severo en el otro (VEF 1 58).

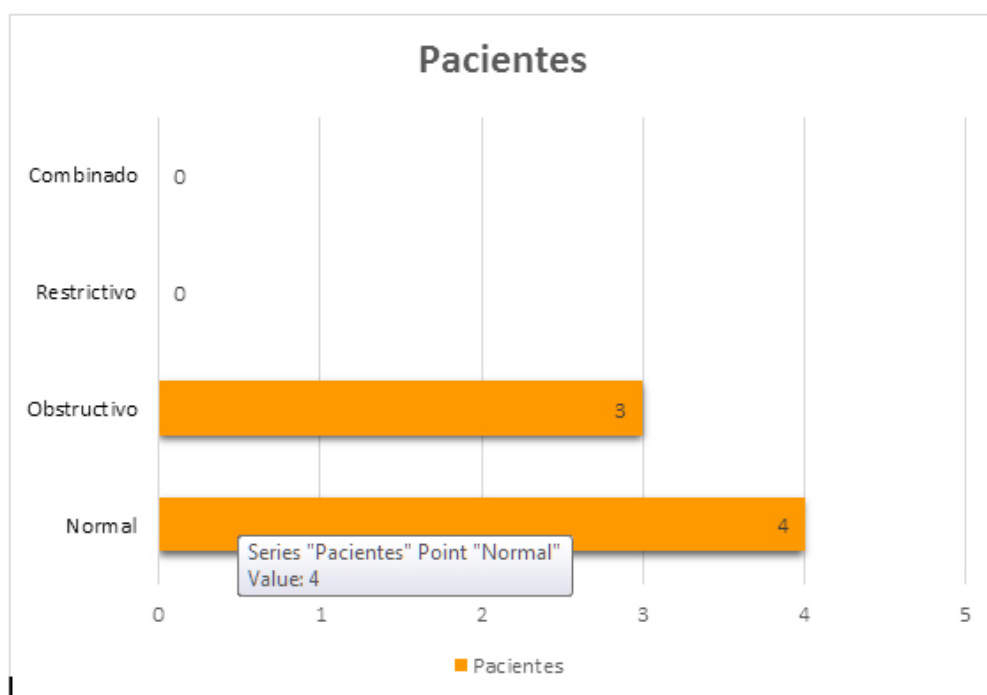


Gráfico 3: Hallazgos del funcional respiratorio al momento del diagnóstico.

En la gráfica 4 se presentan los resultados del funcional respiratorio al momento de la re-evaluación. Solo un paciente tuvo un patrón obstructivo severo con restricción asociada, coincidiendo con que continúa fumando y no cumple con el tratamiento broncodilatador.

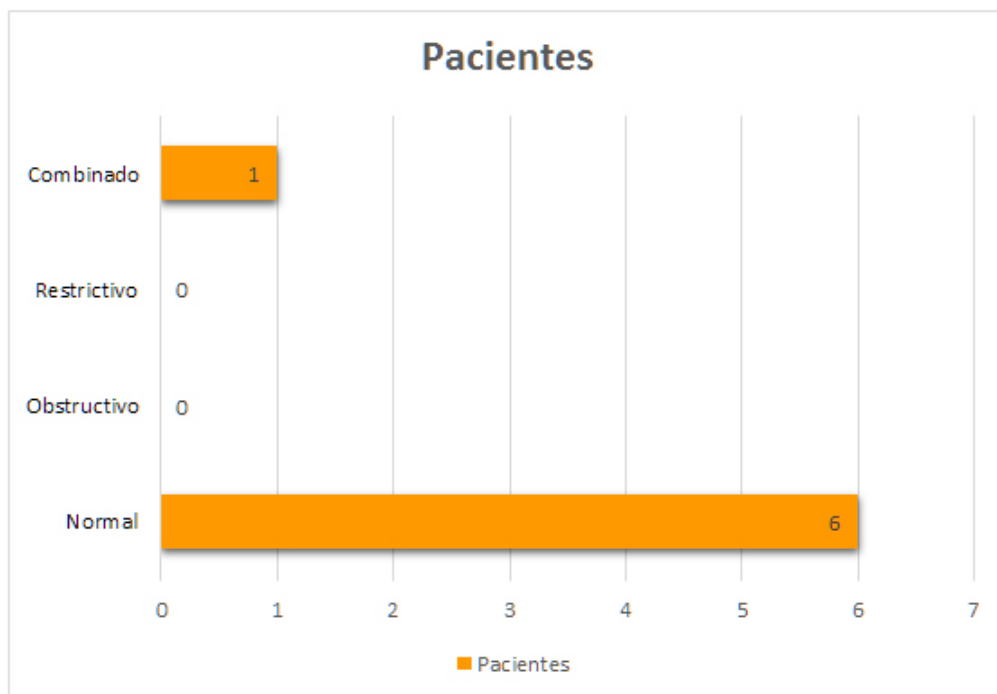


Gráfico 4: Hallazgos del funcional respiratorio al momento de la re-evaluación

La DLCO de todos los pacientes fue normal al momento del diagnóstico.

Al momento de la reevaluación dos pacientes presentaron una DLCO levemente alterada (65% y 63%). Cuatro pacientes mantuvieron una DLCO normal. El paciente que continúa fumando y con mala adherencia al tratamiento no pudo realizar maniobras adecuadas para el cálculo de la DLCO.

En cuanto al TM6M al momento del diagnóstico mostraba una distancia recorrida normal para todos los pacientes. 2/7 desaturaron en forma significativa.

Al momento de la re-evaluación se mantuvo iguales resultados que al diagnóstico.

Todos los pacientes fueron evaluados con ecocardiograma doppler transtorácico dentro del último año de seguimiento, y ninguno de ellos evidenció la existencia de signos ecocardiográficos de hipertensión pulmonar.

Tratamiento: Todos los pacientes recibieron corticoides en plazos variables según el paciente y su respuesta, con un tiempo promedio de 3 años.

Al momento de la re-evaluación, 6/7 se encontraban sin tratamiento corticoideo. Solo una paciente presentó recaída de la enfermedad la cual reinició el tratamiento con prednisona 20 mg/día en los 6 meses previos a la re-evaluación. Un paciente recibió azatioprina como ahorrador de corticoides 4 años previo a la re-evaluación. Ningún paciente recibió metotrexate, leflunomida, micofenolato o terapias biológicas. No se presentaron efectos secundarios significativos del tratamiento.

Discusión

La edad de presentación de esta enfermedad en nuestro grupo es similar a los reportes internacionales ⁽³⁾

A diferencia de lo referido en la literatura donde hasta el 50% de los pacientes se encuentran sintomáticos al momento del diagnóstico, en nuestra serie 6/7 presentaban manifestaciones clínicas, correspondiendo a disnea en todos los casos, que es sin duda el más prevalente ⁽⁵⁾.

4/7 pacientes presentaron compromiso extra-pulmonar al momento del diagnóstico, todos ellos a forma de lesiones cutáneas, siendo ésta una de las más frecuentes de encontrar ⁽⁵⁾.

Tal cual lo referido en la literatura la radiografía de tórax fue patológica en todos nuestros pacientes al momento del diagnóstico ⁽¹⁰⁾, en 6 pacientes se constató el estadio II y uno tenía el estadio III de la clasificación radiológica actual. Estos hechos coinciden con los reportes bibliográficos, donde la gran mayoría de los pacientes se encuentran en los estadios I o II ⁽⁸⁾ al momento del diagnóstico; siendo la presencia de adenopatías mediastinales el hallazgo más característico presente hasta en un 85% de los casos ⁽¹⁰⁾.

El funcional respiratorio estaba alterado en 3/7 pacientes analizados, correspondiendo en todos los casos a un patrón obstructivo. Encontramos una diferencia respecto a los datos de la bibliografía donde se plantea que éste patrón se observa en el 30% de los casos ⁽²¹⁾.

La presencia de DLCO normal en todos los casos al momento del diagnóstico nos hace plantear que ningún paciente presentaba compromiso intersticial, hecho que también se ve apoyado por las alteraciones encontradas en el funcional respiratorio.

Llama la atención que 6/7 pacientes estaban sintomáticos con disnea pero presentaban un TM6M normal al momento del diagnóstico, ya que según lo referido en la literatura éste tiene una correlación significativa con el nivel de disnea que presenta el paciente ⁽⁸⁾.

Todos los pacientes tuvieron indicación de tratamiento con corticoides dado que se encontraban sintomáticos (6/7) o tenían compromiso del funcional respiratorio (3/7) al momento del diagnóstico, hecho un poco superior a los datos de la bibliografía que reporta la necesidad de tratamiento variable en las distintas series, pero que llega hasta un 80% ⁽²⁴⁾; en cuanto al tiempo promedio que lo recibieron es similar a lo reportado en otras series.

Sólo un paciente requirió el uso de inmunosupresores (azatioprina) con el objetivo de disminuir la dosis de corticoides y evitar efectos adversos.

En cuanto a la evolución de esta serie de pacientes encontramos que clínicamente se asistió a una mejoría, ya que 5/7 estaban asintomáticos en lo respiratorio y solo 1/7 presentaba una manifestación extrapulmonar (cutánea).

Sin embargo 5/7 pacientes presentaban alteraciones radiológicas, correspondiendo en su mayoría a estadio III lo que evidencia una progresión de las mismas respecto al momento del diagnóstico. Estos hallazgos no son los reportados habitualmente por la bibliografía, que hacen referencia a un grado de reversión con el tratamiento que llega al 50% aproximadamente ⁽³³⁾.

Pese a esta peoría radiológica el funcional respiratorio sólo fue patológico en 1/7 pacientes correspondiendo a un patrón asociado (obstructivo y restrictivo) coincidiendo con la persistencia del hábito tabáquico y la no adherencia al tratamiento, lo que nos puede hacer plantear la co-existencia de otras patologías respiratorias vinculadas al tóxico.

La re-evaluación de la DLCO fue patológica en 2/6 pacientes en que se realizó lo que es concordante con la evolución de la enfermedad, ya que se considera al DLCO un marcador precoz de afección ⁽¹⁰⁾, manteniéndose hallazgos similares que en el diagnóstico para el TM6M.

Ningún paciente desarrolló durante el seguimiento hipertensión pulmonar (hallazgo ecocardiográfico), siendo éste un hecho llamativo ya que esta es una complicación frecuente de encontrar en esta patología ⁽²²⁾.

Conclusiones

Los casos analizados se comportan en forma similar que los reportados en la literatura en cuanto a edad, forma clínica y radiológica de presentación. Sin embargo la evolución no coincide con lo reportado, existiendo una disociación clínico- radiológica.

Asistimos a una clara mejoría clínica y del funcional respiratorio de los pacientes pero con peoría de la radiología, considerando éste el dato más relevante del estudio de nuestra serie de casos.

Bibliografía

- 1- Selman M. Sarcoidosis. En: Selman M, ed. Neumopatías intersticiales difusas. México: Panamericana;1996. pp. 143-158.
- 2- Hosoda Y, Yamaguchi M, Hiraga Y. Global epidemiology of sarcoidosis. Clin Chest Med 1997; 18: 681-694.
- 3- Infiltrative and interstitial lung diseases. Sarcoidosis. En: Murray J, Nadel J. Textbook of respiratory medicine. 3ªed. Philadelphia: Elsevier; 2000. pp. 1717-1732.
- 4- Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160:736-755.
- 5- Lynn T, Elias J. Sarcoidosis sistémica. En: Neumología Baum's. Madrid: Marban; 2007. pp. 559-582.
- 6- Sarcoidosis. In: Schwarz M, King T, editors. Interstitial disease. 4th. London: BC Decker; 2003. pp. 332-386.
- 7- Baughman RP. Can tuberculosis cause sarcoidosis? New techniques try to answer an old question. Chest. 1998; 114: 363-364.
- 8- Baughman RP, Culver DA, Judson MA. A concise review of pulmonary sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183(5): 573-581.
- 9- Sheffield EA. Pathology of sarcoidosis. Clin Chest Med 1997; 18:741-754.
- 10- Mussetti A, Vignoli L, Curbelo P, Meerovich E. Sarcoidosis pulmonar. Neumol. cir. tórax. 2006; 65: 36-46.
- 11- Chandra M, Silverman M. Diagnosis of cardiac sarcoidosis aided by MRI. Chest 1996; 110:562-565
- 12- Uemura A, Morimoto S, Hiramitsu S, Kato Y, Ito T, Hishida H. Histologic diagnostic rate of cardiac sarcoidosis: evaluation of endomyocardial biopsies. Am Heart J 1999; 138: 299-302.
- 13- Judson MA. The diagnosis of sarcoidosis. Clin Chest Med 2008;29: 415-427.
- 14- Pérez G, Facal J. Sarcoidosis aguda. Variante de Síndrome de Löfgren sin eritema nodoso. Arch Med Interna 2014; 36(2):79-83
- 15- Tremblay A, Stather DR, Maceachern P, M Khalil, Campo SK. A randomized controlled trial of standard vs endobronchial ultrasonography-guided transbronchial needle aspiration in patients with suspected sarcoidosis. Chest 2009;136:340-346
- 16- Scadding JG. Prognosis of intrathoracic sarcoidosis in England. BMJ 1961; 4: 1165-1172.
- 17- Yeager H, Rossman MD, Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Rabin DL, et al. Pulmonary and psychosocial findings at enrollment in the ACCESS study. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2005; 22:147-153.
- 18- Remy-Jardin M, Giraud F, Remy J, Watinne L, Wallaert B, Duhamel A. Pulmonary sarcoidosis: role of CT in the evaluation of disease activity and functional impairment and prognosis assessment. Radiology 1994; 191: 675-680.

- 19- Sarcoidosis. En: Webb WR, Muller NL, Naidich DP. Alta Resolución en TC de Pulmón. 3a ed. Madrid: Marbán; 2003. pp.288-303.
- 20- Teirstein AS, Machac J, Almeida O, Lu P, Padilla ML, Iannuzzi MC. Results of 188 whole-body fludeoxyglucose positron emission tomography scans in 137 patients with sarcoidosis. *Chest*. 2007; 132: 1949-1953.
- 21- Lavergne F, Clerici C, Sadoun D, Brauner M, Battesti JP, Valeyre D. Airway obstruction in bronchial sarcoidosis. *Chest*. 1999; 116: 1194-1199.
- 22- Baughman RP, Engel PJ, Taylor L, Lower EE. Survival in sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: the importance of hemodynamic evaluation. *Chest* 2010; 138: 1078-1085
- 23- Costabel U, Teschler H. Biochemical changes in sarcoidosis. *Ci Chest Med* 1997;18(4):843-851
- 24- Baughman RP, Grutters JC. New treatment strategies for pulmonary sarcoidosis: antimetabolites, biological drugs, and other treatment approaches. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 813-822
- 25- Drent M, Cremers JP, Jansen TL, Baughman RP. Practical eminence and experience-based recommendations for use of TNF- inhibitors in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2014; 31: 91-107.
- 26- Crommelin HA, Vorselaars AD, van Moorsel CH, Korenromp IH, Deneer VH, Grutters JC. Anti-TNF therapeutics for the treatment of sarcoidosis. *Immunotherapy* 2014; 6: 1127-43.
- 27- Baughman RP, Drent M, Kavuru M, Judson MA, Costabel U, du Bois R, et al; The Sarcoidosis Investigators. Infliximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 795-802.
- 28- Rossman MD, Newman LS, Baughman RP, Teirstein A, Weinberger SE, Miller W Jr, et al. A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of infliximab in subjects with active pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2006; 23: 201-208.
- 29- Lower EE, Baughman RP, Kaufman AH. Rituximab for refractory granulomatous eye disease. *Clin Ophthalmol* 2012; 6: 1613-1618.
- 30- Sweiss NJ, Lower EE, Mirsaeidi M, Dudek S, Garcia JG, Perkins D, et al. Rituximab in the treatment of refractory pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J* 2014; 43: 1525-1528.
- 31- Judson M. An approach to the treatment of pulmonary sarcoidosis with corticosteroids: The six phases of treatment. *Chest*. 1999; 115(4):1158-1165
- 32- Morgenthau AS, Iannuzzi MC. Recent advances in sarcoidosis. *Chest*. 2011; 139(1):174-182.
- 33- Miller A. Of time and experience: Sarcoidosis revisited. *Chest*. 2002; 121 (1):3-5.

Oxa

Una respuesta
para cada tipo de dolor



Oxa gestic Oxa gestic forte

Tratamiento de todo tipo
de **dolor agudo**

Presentaciones:
Oxagesic 10 y 20 comp.
Oxagesic Forte 10 comp.



Oxa B12

Tratamiento del **dolor agudo**
y neuropático
a nivel periférico

Presentaciones:
Oxa B12 10 comp.
Oxa B12 3 ampollas inyectable



Oxa flex

Tratamiento del dolor con contractura.
Corta el círculo vicioso
Contractura  **Dolor**

Presentaciones: Oxa flex 10 y 30 comp.



Urufarma

RELVAR[®] ELLIPTA[®]

(furoato de fluticasona / vilanterol)

Primera combinación de ICS/LABA que proporciona de forma continua **24 horas de eficacia** en una dosis práctica **una vez al día** en un **dispositivo fácil de usar**, preferido por los pacientes a su inhalador actual.^{1,2,3,4}



1. Información para prescribir de Relvar[®] Ellipta[®], Furoato de Fluticasona 92 mcg/Vilanterol 22 mcg, Polvo para inhalar y Furoato de Fluticasona 184 mcg/Vilanterol 22 mcg, Polvo para inhalar. 2. Bleeker ER et al. Fluticasone furoate/vilanterol 100/25mcg compared with fluticasone furoate 100mcg in asthma: a randomized trial. JACI in Practice 2013 (in press). 3. Svedstam H et al. Ease of use of a two-strip dry powder inhaler (DPI) to deliver fluticasone furoate/vilanterol (FF/VI) and FF alone in asthma. ERS 23rd Annual Congress Barcelona, Spain, 2013. Abstract P701. 4. Woepse M et al. Qualitative assessment of a two-strip dry powder inhaler (ELLIPTA™) for COPD and asthma. EAACI. 2013.

Mayor información a disposición en el Dpto. Médico de GlaxoSmithKline Uruguay S.A. Salto 1105, Montevideo, Uruguay. Este material está destinado exclusivamente para uso profesional de los médicos. Farmacovigilancia: ante el conocimiento de un posible evento adverso con alguno de los productos de GlaxoSmithKline, comunicarse con nuestro Departamento Médico al 24198333 int 182 ó uy.farmacovigilancia@gsk.com.



Revista Uruguaya de Medicina Interna

Normas actualizadas para el envío y aceptación de trabajos

Abril 2016

Revista Uruguaya de Medicina Interna es el órgano oficial de la Sociedad de Medicina Interna del Uruguay, se trata de una publicación científica independiente, creada con el propósito de difundir la producción científica y conocimiento de calidad.

Las presentes normas están de acuerdo con los Requisitos de uniformidad para manuscritos enviados a revistas biomédicas: Redacción y preparación de la edición de una publicación biomédica. Actualizado en abril 2010. Pautas de publicación: patrocinio, autoría y responsabilidad. Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE). Versión original disponible en www.ICMJE.org. Normas de publicación de Vancouver disponible en <https://www.fisterra.com/herramientas/recursos/vancouver/>.

Secciones. En Revista Uruguaya de Medicina Interna se realizan las siguientes publicaciones

- a) Revisiones: se trata de revisiones sistemáticas y actualizadas sobre aspectos clínicos, diagnósticos o terapéuticos. Se valora la experiencia de los autores en el tema revisado. Presentarán una introducción que contenga el objetivo y la metodología usada para realizar la revisión, posteriormente el cuerpo de la misma, finalizando con la bibliografía utilizada.
- b) Casos clínicos: se trata de reportes sobre casos clínicos ya sea de enfermedades excepcionales o comunes que por algún hecho no habitual sea digna de compartir. Presentarán una introducción, el objetivo de la presentación de los casos clínicos, el reporte de los mismos, la discusión y comentarios que surgen de éstos, finalizando con la bibliografía utilizada.
- c) Trabajos originales: se trata de informes sobre investigaciones clínicas o básicas originales. Presentarán la introducción, el objetivo del trabajo, la metodología utilizada con datos sobre descripción del diseño, población y criterios de selección de ésta, intervención realizada, análisis estadístico efectuado. Los resultados se presentarán en forma clara, como texto, gráficos y/o tablas, seguido del capítulo de comentarios y conclusiones, finalizando con la bibliografía consultada. Los ensayos clínicos deben estar registrados previamente, debiéndose entregar el número de identificación de éstos.
- d) Cartas al editor: se trata de breves comunicaciones sobre notas clínicas, comunicaciones preliminares, comunicaciones en relación a trabajos ya publicados.
- e) Editorial: se trata de un documento escrito por el Comité Editorial o un invitado con información sobre el dominio temático de la revista.

Recepción de manuscritos. Los trabajos se reciben exclusivamente por correo electrónico a:

revistauruguayamedicinainterna@gmail.com. Ésta será la vía de comunicación entre el Consejo Editorial y los autores de los manuscritos presentados. El autor de contacto recibirá un correo confirmando su recepción. Se considerará como fecha de recibido cuando se cuente con toda la documentación necesaria para el análisis del manuscrito enviado.

Proceso de un manuscrito. Los trabajos recibidos serán evaluados por el Comité Editorial. Si los mismos cumplen con los requisitos de publicación y se consideran de interés para el público objetivo de la revista, se enviarán para ser arbitrados por profesionales idóneos designados por los antedichos. El arbitraje del trabajo será con la metodología de "doble ciego" y podrá ser valorado por uno o más pares, dependiendo de la complejidad y temática del mismo. Los trabajos aprobados por los árbitros serán revisados para la corrección de estilo y bibliográfica. De esta triple evaluación surgirá: I) la no aceptación II) la aceptación del artículo sin modificaciones III) la necesidad de realizar modificaciones por parte de los autores teniendo en cuenta las sugerencias realizadas. A los autores le será devuelto el manuscrito con el informe final y en caso de la situación III contarán con un plazo de hasta 30 días calendario para su devolución con las correcciones planteadas o en su defecto una nota justificando la no realización de éstas. Una vez devuelto se verificará que se hayan realizado las correcciones indicadas por los pares evaluadores, el estilo y/o las referencias bibliográficas con el fin de iniciar el proceso de diagramación y diseño. Este es el momento de la fecha de aceptación del trabajo.

Manuscrito. Se consideran partes integrantes de un manuscrito los siguientes ítems:

- a) Carta de presentación. La misma debe contener título del trabajo, ubicación sugerida dentro de las secciones que comprende la revista, declaración de que todos los autores conocen, participan y están de acuerdo con el contenido del manuscrito, declaración que el artículo no está presentado simultáneamente en otros medios ni ha sido publicado previamente, declaración que aceptan las normas de publicación de la Revista Uruguaya de Medicina Interna, declaración de que el trabajo ha sido elaborado respetando las responsabilidades éticas (ver abajo). Esta carta de presentación debe contar con la firma de todos los autores.

- b) Autores. En hoja aparte e indicando el título del trabajo debe enviarse el nombre completo de los autores en el orden en que aparecerá en la publicación, título de especialización y/o cargo académico de cada uno de ellos. Institución donde se realizó el trabajo. Si el trabajo ha sido financiado debe referirse el origen de la misma. Nombre – teléfono – correo electrónico del autor de contacto. Esta información debe estar en letra VERDANA 12, formato A4.
- c) Texto. Debe comenzar con el título del artículo, subtítulo cuando así corresponda, resumen y palabras claves (use de preferencia los términos mencionados en el Medical Subject Headings, del Index Medicus y no más de 5). Todos los datos antes indicados deben estar en idioma español e inglés. Posteriormente estará el cuerpo del artículo SIN DATOS que permitan identificar a los autores o centro donde se realizó el trabajo. Abreviaturas: Sólo se permitirán abreviaturas normalizadas. Se evitarán abreviaturas en el título y en el resumen. Cuando en el texto se emplee por primera vez una abreviatura, ésta irá entre paréntesis precedida del término completo, salvo si se trata de una unidad de medida común. Conflicto de interés: En todos los casos deberá realizarse la declaración de conflicto de interés. Reproducción de imágenes: En caso de tablas, gráficas o imágenes ya publicadas se deberá contar con autorización expresa del autor para su reproducción. En caso de estar publicadas previamente en fuentes que adopten la licencia Creative Commons cc-by-nc alcanza con detallar específicamente su autor y sitio de publicación. Agradecimientos: Cuando considere oportuno incluya en agradecimientos a aquellas personas o entidades que hayan colaborado en la realización del trabajo, pero que no cumplan los criterios de autoría. También se incluirá en los agradecimientos el apoyo financiero y los medios materiales recibidos. Bibliografía: La publicación de bibliografía deben seguir las normas de Vancouver (ver ejemplos más adelante). Esta información debe estar en letra VERDANA 12, formato A4, espacio simple.
- d) Gráficos, imágenes y tablas. Deben venir separados del texto, cada uno por separado. Las imágenes deben estar en formato JPG o GIF. De preferencia de hasta 580 píxeles (pxl.) de ancho, máximo permitido 850 píxeles (pxl.) de ancho.

Responsabilidades éticas. Los trabajos que se envían para su evaluación deben haberse elaborado respetando las recomendaciones internacionales sobre investigación clínica (Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial [www.wma.net/e/policy]) y con animales de laboratorio. Consentimiento informado: si se reproducen fotografías o datos de pacientes, éstos no deben ser identificativos del sujeto. En todos los casos, los autores deben haber obtenido el consentimiento informado escrito del paciente que autorice su publicación, reproducción y divulgación. Los autores son responsables de obtener los oportunos permisos para reproducir material (texto, tablas o figuras) publicados previamente. Estos permisos deben solicitarse tanto al autor como a la editorial que ha publicado dicho material

Bibliografía. Requisitos de uniformidad. Estilo Vancouver

Numerar consecutivamente las citas de acuerdo al orden en que se menciona por primera vez en el texto. No más de 40 citas bibliográficas. Las referencias se identificarán mediante números arábigos entre paréntesis. Si son discontinuas separarlas con comas: (2,8,11,19) y las continuas con un guión (5-7) Esta numeración será la que constará siempre en el artículo, vaya o no acompañada del nombre de los autores.

Será un elemento de evaluación las referencias a Bibliografía Nacional.

Se recomienda no citar “abstracts” “resúmenes”, observaciones no publicadas y “comunicaciones personales”. El autor debe verificar las referencias con las publicaciones originales.

Las citas deben ser en el idioma original de la referencia, para idiomas de origen no latino citar en inglés utilizando corchetes, seguido de la abreviatura de la lengua original.

Ejemplo: Chinese Society of Nuclear Medicine. [Current situation survey of national nuclear medicine of China in 2010]. Chin. J. Nucl. Med. Mol. Imaging 2010, 30, 428–429. (In Chinese).

- a) Artículo de revista:

Autor/es*. Título del artículo. Abreviatura** internacional de la revista. año; volumen (número***): página inicial-final del artículo.

*Si los autores fueran más de seis, se mencionan los seis primeros seguidos de la abreviatura et al.

**Las abreviaturas internacionales de acuerdo al Index Medicus, pueden consultarse en Journals Database de PubMed. Revistas en español en BIREME Revistas Científicas en Salud.

***El número y el mes es optativo si la revista dispone de una paginación continua a lo largo del volumen. Incorporación opcional de número de identificación único de bases de datos en la referencia: La mayoría de bases de datos o documentos electrónicos incorpora un número de identificación unívoco en cada referencia (PubMed: PMID; Cochrane Library:CD;DOI), que pueden incorporarse a la referencia bibliográfica para su perfecta identificación.

Ejemplos:

Autor individual:

Ruggiero C, Cherubini A, Ble A, Bos AJ, Maggio M, Dixit VD, et al. Uric acid and inflammatory markers. Eur Heart J. 2006; 27: 1174–1181.

Organización o equipo como autor:

Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Cardiología (SEC). Comentarios a la guía ESC 2015 sobre el tratamiento de los síndromes coronarios agudos en pacientes sin elevación persistente del segmento ST. *Rev Esp Cardiol*; 2015.68(12): 1061-67.

Autoría individual y corporativa:

Bidondo MP, Groisman B, Gili JA, Liascovich R, Barbero P, Pingray V. Grupo de Trabajo RENAC. Estudio de prevalencia y letalidad neonatal en pacientes con anomalías congénitas seleccionadas con datos del Registro Nacional de Anomalías Congénitas de Argentina. *Arch Argent Pediatr*; 2015 113(4): 295-302.

Artículos sin autor:

State of aggregation. *Nat Neurosci*. 2011;14:399.

Artículo de revista en Internet:

Autor/es del artículo. Título del artículo. Nombre de la revista [en línea]* año

[consultado: dd/mm/aaaa]**; volumen (número): [Extensión/páginas]. Disponible en: dirección electrónica.

Ejemplo:

Pippo A, Legnani M, Mérola V, Higgle JR, Silvariño R. Empiema epidural espinal: clínica, diagnóstico y tratamiento a propósito de tres casos. *Rev. Méd. Urug.* [en línea]. 2015 [consultado: 16/04/2016] ; 31: 289-292. Disponible en:

http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-03902015000400009&lng=es.

b) Libros:

Autor/es. Título del libro. Edición. Lugar de publicación: Editorial; año.

La primera edición no es necesario consignarla. La edición siempre se pone en números arábigos y abreviatura: 2ª ed. Si la obra estuviera compuesta por más de un volumen, debemos citarlo a continuación del título del libro Vol. 3.

Ejemplos:

Autor individual:

Valiño J. *Nefrología : una mirada desde la medicina interna*. Montevideo: Cuadrado; 2012.

Autor corporativo:

Se consignan en forma desarrollada.

Organización Mundial de la Salud. *Asbesto crisotilo*. Ginebra: OMS; 2015.

Director(es), compilador(es) como autor:

Nigro S, Amorín D. compiladores. *Conductas y trastornos alimentarios*. Montevideo : Universidad de la República. Comisión Sectorial de Educación Permanente; 2013. 271 p.

Parte o capítulo de un libro:

Autor/es del capítulo. Título del capítulo. En: Director/Coordinador/Editor del libro. Título del libro. Edición. Lugar de publicación: Editorial; año. página inicial-final del capítulo.

Amorín, D. Aspectos preliminares para el abordaje psicológico de los trastornos de los comportamientos alimentarios. En: Nigro S, Amorín D. compiladores. *Conductas y trastornos alimentarios*. Montevideo : Universidad de la República. Comisión Sectorial de Educación Permanente; 2013. p. 13-63.

c) Congresos, conferencias y reuniones:

Autor/es de la Comunicación/Ponencia. Título de la Comunicación/Ponencia. En: Título oficial del Congreso. Lugar de Publicación: Editorial; año. página inicial-final de la comunicación/ponencia.

Ejemplo:

Misa Jalda R. *Pancreatitis aguda: Relato oficial*. Congreso Uruguayo de Cirugía, 61. Montevideo; 2010

d) Recursos electrónicos:

CD-ROM

Autor/es. Título [CD-ROM]. Edición. Lugar: Editorial; año.

Ejemplo:

Crestanello C ánepa F, Perrier J, editores. *El diagnóstico contemporáneo en cirugía general : principios y práctica [CD-ROM]*. Montevideo : Arena, 2005.

e) Monografía:

Autor/es o Director/Coordinador/Editor. Título [en línea]. Edición. Lugar de publicación: Editor; año [consultado: dd/mm/aaaa]. Disponible en: dirección electrónica.

Ejemplo:

Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations [online]. 3rd edition. Boston: Butterworths; 1990. [16/04/2016]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK201/>

f) Sitio web:

Autor/es. Título [sede Web]. Lugar de publicación: Editor; Fecha de publicación [fecha de actualización; fecha de acceso]. Dirección electrónica.

Ejemplo:

Uruguay. Dirección Nacional de Salud. Ministerio de salud Pública [sede Web]. Montevideo: MSP; 2016 [actualizada el 18 de marzo de 2016; consultado 12/04/2016]. Disponible en: <http://www.msp.gub.uy/minisite/direcci%C3%B3n-general-de-salud>

Parte de una página de un sitio o sede Web:

Título de la página [sede Web]. Lugar de publicación: Editor; Fecha de publicación [fecha de actualización/revisión; fecha de acceso]. Título de la sección [número de páginas o pantallas]. Disponible en: dirección electrónica.

Ejemplo:

Sociedad de Medicina Interna del Uruguay. Montevideo: SMIU; 2013 [actualizada el 18/03/2016; consultado 12/04/2016]. Historia. Disponible en: <http://www.medicinainterna.org.uy/institucional/historia/>

g) Base de datos en Internet:

Institución/Autor. Título [base de datos en Internet]*. Lugar de publicación: Editor; Fecha de creación, [fecha de actualización; fecha de consulta]. Disponible en: dirección electrónica.

Ejemplo:

PubMed [base de datos en Internet]. Bethesda: National Library of Medicine; 1966- [fecha de acceso 14/04/2016]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>

Publicación. Todos los artículos aceptados para su publicación pasan a ser propiedad de la Revista Uruguaya de Medicina Interna, quién adoptará la licencia atribución no comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org>) también conocida por cc-by-nc. Esta licencia permite al usuario acceder, distribuir y crear obras derivadas, siempre que de el crédito al autor. El autor no recibirá regalías ni ninguna otra compensación en efectivo por esta cesión de derechos. La Revista Uruguaya de Medicina Interna subirá al portal SciELO el artículo ya pronto, siguiendo las normativas del mismo. El Comité Editorial se reserva el derecho de decidir la fecha de publicación.

Difusión y divulgación. La Sociedad de Medicina Interna del Uruguay y la Revista Uruguaya de Medicina Interna pueden divulgar los artículos en forma parcial o total por cualquier medio impreso o electrónico, incluido internet.

Responsabilidad del contenido. El contenido de todos los artículos, opiniones o declaraciones expresadas en la Revista, reflejan los puntos de vista de los autores, son de responsabilidad exclusiva de los mismos y no representan la opinión oficial del Comité Editorial ni de la Directiva de la Sociedad de Medicina Interna del Uruguay, a menos que se lo señale expresamente.