

F U N D A D A E N 1 8 6 4

# Gaceta Médica de México



Órgano Oficial de la Academia Nacional de Medicina de México, A.C.

Volumen 148 - N.º 2

Marzo - Abril 2012

ISSN: 0016-3813

[www.anmm.org.mx](http://www.anmm.org.mx)

# GACETA

En este número:

---

**Denervación simpática renal en hipertensión arterial resistente**

---

**Síndrome metabólico y diabetes *mellitus* tipo 1**

---

**Hipertensión arterial pulmonar en el paciente cirrótico**

---

**Menejo de aneurismas intracereales**

---



**PUBLICACIONES PERMANYER**  
[www.permanyer.com](http://www.permanyer.com)



# Gaceta Médica de México

Órgano Oficial de la Academia Nacional de Medicina de México, A.C.

Volumen 148 - N.º 2

Marzo - Abril 2012

ISSN: 0016-3813

[www.anmm.org.mx](http://www.anmm.org.mx)

Incluida en/Indexed in: Index Medicus de la NLM, EUA; Medline de Medlars NLM, EUA; Biologica Abstracts, EUA; IMLA, Bireme-OPS, Brasil; Lilacs, Bireme-OPS, Brasil; Excerpta Medica, Excerpta Médica Foundation, Holanda; Artemisa, Cenids-SSA, México; Periódica, CICH-UNAM, México; Bibliomexsalud, CICH-IMSS-UNAM, México; Journal Citation Reports (JCR), EUA

## EDITOR / EDITOR IN CHIEF

Alfredo Ulloa-Aguirre

### COEDITOR / ASSOCIATE EDITOR

Fernando Larrea G.

### EDITORES EMÉRITOS / HONORARY EDITORS

Luis Benítez Bribiesca  
Silvestre Frenk

### ASISTENTE EDITORIAL / EDITORIAL ASSISTANT

Ma. Carmen Porragas de la C.

## CONSEJO EDITORIAL / EDITORIAL BOARD

Emilio García Procel  
José Halabe Cherem  
Pablo A. Kuri Morales

Juan Pedro Laclette  
Alejandro Mohar Betancourt  
José Narro Robles

Alberto Lifshitz  
Manuel H. Ruiz de Chávez  
Julio Sotelo

## COMITÉ EDITORIAL / EDITORIAL COMMITTEE

Juan Miguel Abdo Francis	Luis Felipe Abreu	Israel Lerman	Guillermo Ruiz Argüelles
Sara Gloria Aguilar Navarro	Luis Alberto Fernández Carrocera	Luis Llorente Peters	Fabio Salamanca Gómez
Carlos A. Aguilar Salinas	Francis Gabbai Laval	Mardia López Alarcón	Melchor Sánchez Mendiola
María del Carmen Amigo	Fernando Gabilondo Navarro	Juan Carlos López Alvarenga	Raúl Sansores Martínez
Lourdes Arellanes	Gerardo Gamba Ayala	Lizbeth López Carrillo	Patricio Santillán Doherty
Oscar Arrieta Rodríguez	Jaime García Chávez	Malaquías López Cervantes	Raffaella Schiavon
José Alberto Ávila Funes	Ignacio García de la Torre	Xavier López Karpovitch	Moisés Selman
Fernando Barinagarrementeria Aldatz	Emilio García Procel	Yolanda López Vidal	José Sifuentes Osornio
Verónica Barois Boullard	Raquel Gerson Cwilich	Alejandro Macías Hernández	Xavier Soberón
Hugo Barrera Saldaña	Diana Gómez Martín	Abraham Majluf Cruz	Antonio Soda Merhi
Gerardo Barroso Villa	Roberto González Amaro	Manlio Fabio Márquez Murillo	Julio Sotelo
Carlos Beyer Flores	Clara Gorodezky	Jaime Mas Oliva	Miguel Stoopon
Paulina Bezauri	Alicia Graef Sánchez	Héctor Mayani	Lizbeth Tejero
Rubén Burgos Vargas	Enrique Graue Wiechers	Jorge Meléndez Zajgla	Armando Tovar Palacio
Carlos Campillo Serrano	Rosalinda Guevara	Nahúm Méndez Sánchez	Misael Uribe
Alessandra Carnevale Cantoni	Guerardo Guinto Balanzar	Moisés Mercado Atri	Fermín Valenzuela
Sebastián Carranza Lira	Luis Miguel Gutiérrez Robledo	Miguel Ángel Mercado	Mario Humberto Vargas Becerra
Raúl Carrillo Esper	Ali Halhali Baghdad	Alejandro Mohar Betancourt	Florencia Vargas Vorácková
Edmundo Chávez Cosío	Mauricio Hernández Ávila	Osvaldo M. Mutchinick B.	Juan Carlos Vázquez
Teresa Corona Vázquez	Miguel Herrera Hernández	Humberto Nicolini	Eduardo Vázquez-Vela Sánchez
Ricardo Correa Rotter	Marcia Hiriart Urdanivia	Mario Peláez	Leopoldo Vega Franco
Juan Ramón de la Fuente	José Clemente Ibarra Ponce de León	Carlos Pineda Villaseñor	Ma. Elisa Vega Memije
Camilo de la Fuente Sandoval	Fiacro Jiménez Ponce	Samuel Ponce de León	Juan Verdejo
José Guillermo Domínguez Cherit	Helgi Helene Jung Cook	José Luis Ramírez Arias	Cynthia Villarreal
Judith Domínguez Cherit	Susana Koffman	Ana Cecilia Rodríguez de Romo	Leonardo Viniestra Velázquez
Alfonso Dueñas González	Eduardo Lazcano Ponce	Martha Eugenia Rodríguez Pérez	Niels Wachter Rodarte
M. <sup>a</sup> Teresa Facha García	Ana Elena Lemus	Martín Rosas Peralta	Enrique Wolpert Barraza

## EDITORES DE SECCIÓN / SECTION EDITORS

### Salud y Derecho

José Ramón Cossío Díaz  
Lorena Goslinga Remírez  
Rodrigo Montes de Oca Arboleya

### Biología Molecular y Medicina

Fabio Salamanca Gómez

### Ejercicios Clínico-Patológicos

Jesús Aguirre-García  
Manuel de la Llata-Romero  
Juan Urrusti-Sanz

ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C. / NATIONAL ACADEMY OF MEDICINE OF MEXICO  
MESA DIRECTIVA 2011-2012 / BOARD OF DIRECTORS 2011-2012

### PRESIDENTE / PRESIDENT

David Kershenobich Stalnikowitz

### VICEPRESIDENTE / VICE-PRESIDENT

Enrique Ruelas Barajas

### SECRETARIO GENERAL / GENERAL SECRETARY

Enrique Graue Wiechers

### TESORERO / TREASURER

Javier Mancilla Ramírez

### SECRETARIO ADJUNTO / ASSISTANT SECRETARY

Francisco P. Navarro Reynoso

Gaceta Médica de México, órgano oficial de la Academia Nacional de Medicina de México, A.C., es uno de los medios de difusión científica de la Corporación. Todo el material científico publicado en Gaceta queda protegido por derechos de autor. Gaceta Médica de México no es responsable de la información y opiniones de los autores. Toda correspondencia deberá ser dirigida al Editor, Dr. Alfredo Ulloa-Aguirre, Unidad de Congresos del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Bloque «B», Avenida Cuauhtémoc N.º 330, México, D.F., C.P. 06725, México.

Precio de suscripción (6 números) \$ 450.00; US \$ 100.00 extranjeros particulares; US \$ 150.00 instituciones extranjeras. Estudiantes con credencial escolar actualizada, 50% de descuento. Las remesas deberán hacerse a nombre de la Academia Nacional de Medicina de México, A.C. y enviadas a la Oficina Editorial. Toda correspondencia con asuntos editoriales deberá ser dirigida a la Oficina Editorial. Certificado de Licitud de Título N.º 864; Certificado de Licitud de Contenido N.º 509, expedidos por la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas. Tiraje de 2,000 ejemplares. Publicación autorizada como correspondencia de 2.ª clase por la Dirección General de Correos, con fecha de 6 de febrero de 1981. Registro DGC 0010181. Características 228421122. Tel. 5578 2044, Fax. 5578 4271.

© 2012 GACETA MÉDICA DE MÉXICO

© 2012 de la presente edición P. Permanyer

Publicación bimestral elaborada por la Oficina Editorial de Gaceta Médica de México.

Gaceta Médica de México is the official journal of the Academia Nacional de Medicina de México, A.C. (National Academy of Medicine of Mexico). The scientific material published in Gaceta is protected by copyright. Gaceta Médica de México does not hold itself responsibility for any statements made by its contributors. Mail should be sent to the Editor, Dr. Alfredo Ulloa-Aguirre, Unidad de Congresos del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Bloque «B», Avenida Cuauhtémoc No. 330, México, D.F., C.P. 06725, México.

Yearly subscriptions (six numbers): Mex. Cy. \$450.00; foreign subscribers U.S. Cy. \$ 100.00; foreign institutions U.S. Cy. \$ 150.00. Subscription fees (checks only) should be payable to Academia Nacional de Medicina A.C. and sent to the Editorial Office. Degree Legality Certification Number 864 Certification Legality Contents Number 509, Issued by the Evaluating Commission of Publications and Illustrated Journals. Edition of 2,000 copies. Authorized as a second class mail by the Dirección General de Correos (General Post Office) in February 6, 1981. Register DGC 00101, Characteristics 228421122. Tel. 5578 2044, Fax 5578 4271.

© 2012 GACETA MÉDICA DE MÉXICO

© 2012 current edition P. Permanyer

Bimonthly publication edited by the editorial office of Gaceta Médica de México.



**PUBLICACIONES PERMANYER**

[www.permanyer.com](http://www.permanyer.com)

Mallorca, 310 - 08037 Barcelona, España

Tel.: +34 93 207 59 20

Fax: +34 93 457 66 42

Contacto en México: [mexico@permanyer.com](mailto:mexico@permanyer.com)



**Reservados todos los derechos.**

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopiando, grabando o cualquier otro modo.

La información que se facilita y las opiniones manifestadas no han implicado que los editores llevaran a cabo ningún tipo de verificación de los resultados, conclusiones y opiniones.



Impreso en papel totalmente libre de cloro



Este papel cumple los requisitos de ANSI/NISO Z39.48-1992 (R 1997) (Papel Permanente)



Ref. 904AX122



# Gaceta Médica de México

Órgano Oficial de la Academia Nacional de Medicina de México, A.C.

Volumen 148 - N.º 1

Marzo - Abril 2012

ISSN: 0016-3813

www.anmm.org.mx

## Contenido

### Artículos Originales

**Características clinicopatológicas, pronóstico e influencia en el tratamiento adyuvante en los grupos de riesgo de recurrencia determinados por el perfil de expresión de 21 genes, Oncotype Dx®, en cáncer de mama temprano** 117

*Raquel Gerson Cwilich, Luis Fernando Alban de la Torre, Alberto Villalobos Prieto y Juan Alberto Serrano Olvera*

**Denervación simpática renal (DSR): una nueva terapéutica no farmacológica para la hipertensión arterial (HTA) resistente. Informe del primer procedimiento en México** 125

*Jorge Gaspar Hernández, Guering Eid-Lidt, Gerardo Payró Ramírez, Alejandro Ricalde Alcocer y Marco A. Martínez Ríos*

**La hidrocefalia *per se* no modifica la proliferación ni las cadenas de migración de neuroblastos en la zona subventricular (ZSV)** 130

*Oscar González-Pérez*

**Prevalencia del síndrome metabólico (SM) en pacientes con diabetes *mellitus* de tipo 1 (DM1)** 137

*Aldo Ferreira Hermosillo, Guadalupe Vargas Ortega, Baldomero González Virla, Moisés Mercado Atri y Mario Molina Ayala*

### Artículo Especial

**Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en cirugía ortopédica de alto riesgo** 144

*Gilberto Eduardo Meza Reyes, Ricardo Esquivel Gómez, Antonio Martínez del Campo Sánchez, Francisco Espinosa-Larrañaga, Miguel Ángel Enrique Martínez Guzmán, Rubén Torres González, Juan Carlos de la Fuente Zuno, Juan Vicente Méndez Huerta, Enrique Villalobos Garduño, José Cymet Ramírez, Efrén Ibarra Hiraes, Efraín Díaz Borjón, José Manuel Aguilera Zepeda, Juan Francisco Valles Figueroa y Abraham Majluf-Cruz*

### Artículos de Revisión

**Epidemiología, fisiopatología y diagnóstico de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) en el cirrótico** 153

*Misael Uribe, Jaime Morales-Blanhir, Reina Rosas-Romero, Ricardo Campos Cerda y Jorge L. Poo*

**La piel y el sistema endocrinológico** 162

*Rodrigo Valdés-Rodríguez, Bertha Torres-Álvarez, Jorge González-Muro y Paloma Almeda-Valdés*

**Perspectiva endovascular en el manejo de los aneurismas intracraneales. Parte 1: Conceptos básicos y dispositivos** 169

*Jorge Arturo Santos Franco, Marco Zenteno, Ángel Lee, Fernando Viñuela, José María Modenesi Freitas y Susana Vega Montesinos*

**Perspectiva endovascular en el manejo de los aneurismas intracraneales. Parte 2: Indicaciones y estrategia terapéutica** 180

*Marco Zenteno, Jorge Arturo Santos Franco, Ángel Lee, Fernando Viñuela, José María Modenesi Freitas y Susana Vega Montesinos*

### Imágenes de Medicina

**Schwanoma vestibular** 192

*Juan A. Araiza Navarrete, Luis A. Aguirre Amador, César E. Escamilla Ocañas, Héctor R. Martínez Menchaca, M. Guadalupe Treviño Alanís y Gerardo Rivera Silva*

### Salud y Derecho

**Los casos de militares con VIH: el impacto del conocimiento médico en el análisis constitucional sobre discriminación** 194

*Francisca Pou Giménez*

### Historia y Filosofía de la Medicina

**Historia de la esclerosis sistémica** 201

*Hugo Armando Laborde y Pablo Young*



# Gaceta Médica de México

Official journal of the National Academy of Medicine of Mexico, A.C.

Volume 148 - No. 2

March - April 2012

ISSN: 0016-3813

www.anmm.org.mx

## Content

### Original Articles

- Clinicopathological features, prognosis and influence in the adjuvant treatment of the risk recurrence groups determined by the 21 gene expression profile, Oncotype Dx<sup>®</sup>, in early breast cancer** 117

*Raquel Gerson Cwilich, Luis Fernando Alban de la Torre, Alberto Villalobos Prieto y Juan Alberto Serrano Olvera*

- Renal sympathetic denervation (RSD): a new, non-pharmacologic therapeutic strategy for treatment-resistant hypertension (TRH). Report of the first procedure in Mexico** 125

*Jorge Gaspar Hernández, Guering Eid-Lidt, Gerardo Payró Ramírez, Alejandro Ricalde Alcocer y Marco A. Martínez Ríos*

- Hydrocephaly does not modify neuroblast chain migration in the subventricular zone (SVZ)** 130

*Óscar González-Pérez*

- Prevalence of metabolic syndrome (MS) in patients with type 1 diabetes (DM1)** 137

*Aldo Ferreira Hermosillo, Guadalupe Vargas Ortega, Baldomero González Virla, Moisés Mercado Atri y Mario Molina Ayala*

### Special Article

- Prophylaxis of venous thromboembolic disease in high-risk orthopedic surgery** 144

*Gilberto Eduardo Meza Reyes, Ricardo Esquivel Gómez, Antonio Martínez del Campo Sánchez, Francisco Espinosa-Larrañaga, Miguel Ángel Enrique Martínez Guzmán, Rubén Torres González, Juan Carlos de la Fuente Zuno, Juan Vicente Méndez Huerta, Enrique Villalobos Garduño, José Cymet Ramírez, Efraín Ibarra Hiraes, Efraín Díaz Borjón, José Manuel Aguilera Zepeda, Juan Francisco Valles Figueroa y Abraham Majluf-Cruz*

### Review Articles

- Epidemiology, physiopathology and diagnosis of pulmonary hypertension in hepatic (PH) cirrhosis** 153

*Misael Uribe, Jaime Morales-Blanhir, Reina Rosas-Romero, Ricardo Campos Cerda y Jorge L. Poo*

- The skin and the endocrine system** 162

*Rodrigo Valdés-Rodríguez, Bertha Torres-Álvarez, Jorge González-Muro y Paloma Almeda-Valdés*

- Endovascular approach in the management of intracranial aneurysms. Part 1: Basic concepts and devices** 169

*Jorge Arturo Santos Franco, Marco Zenteno, Ángel Lee, Fernando Viñuela, José María Modenesi Freitas y Susana Vega Montesinos*

- Endovascular approach in the management of intracranial aneurysms. Part 2: Indications and therapeutic strategy** 180

*Marco Zenteno, Jorge Arturo Santos Franco, Ángel Lee, Fernando Viñuela, José María Modenesi Freitas y Susana Vega Montesinos*

### Medical Images

- Vestibular schwannoma** 192

*Juan A. Araíza Navarrete, Luis A. Aguirre Amador, César E. Escamilla Ocañas, Héctor R. Martínez Menchaca, M. Guadalupe Treviño Alanís y Gerardo Rivera Silva*

### Health and Law

- Soldiers and HIV: impact of medical knowledge on the analysis of discrimination in the constitution** 194

*Francisca Pou Giménez*

### History and Philosophy of Medicine

- History of systemic sclerosis** 201

*Hugo Armando Laborde y Pablo Young*

# Características clinicopatológicas, pronóstico e influencia en el tratamiento adyuvante en los grupos de riesgo de recurrencia determinados por el perfil de expresión de 21 genes, Oncotype Dx<sup>®</sup>, en cáncer de mama temprano

Raquel Gerson Cwilich<sup>1</sup>, Luis Fernando Alban de la Torre<sup>2</sup>, Alberto Villalobos Prieto<sup>3</sup> y Juan Alberto Serrano Olvera<sup>1,4\*</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Oncología Médica y <sup>3</sup>Departamento de Hematología, Centro de Cáncer, Centro Médico ABC, México, D.F.; <sup>2</sup>Medicina General, Centro Médico ABC, México, D.F.; <sup>4</sup>Subdirección de Investigación Clínica, Instituto Nacional de Cancerología, México, D.F.

## Resumen

**Antecedentes:** La quimioterapia adyuvante (QTA) reduce la recurrencia y mortalidad del cáncer de mama (CM), pero no todas las pacientes requieren QTA. Oncotype Dx<sup>®</sup> (ODX) explora con la expresión de 21 genes el riesgo de recurrencia del CM. **Objetivos:** Determinar las características clinicopatológicas, el pronóstico y la prescripción de QTA en CM temprano en los grupos de riesgo definidos por ODX. **Métodos:** 36 pacientes con CM en etapa I-IIA, operadas, con ganglios negativos o 1-3+, receptores hormonales (RH) + y human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) negativo. Se compararon tres grupos designados por ODX: riesgo bajo (GB), intermedio (GI) y alto (GA) de recurrencia. **Resultados:** GB: 23 pacientes (63.9%), GI: 8 (22.2%) y GA: 5 (13.9%). Detectamos alta expresión de Ki-67 en GI y GA en relación con GB (21.1 y 32.5% vs 10.1%;  $p = 0.007$ ) y menor intensidad de expresión del receptor de estrógeno (RE) en GA (85.3, 85.4 y 56.9%;  $p = 0.005$ ). Puntaje de recurrencia GB 12 (0-18), GI 23 (19-27) y GA 47 (36-57);  $p < 0.000$ . Antes del ODX se planeó QTA en 21/36 pacientes (58.3%) y después del ODX 9/36 (25%) la recibieron. No observamos recurrencias ni fallecimientos en los grupos. **Conclusiones:** En CM temprano, el 64% tiene GB de recurrencia. Los casos con GA presentan Ki-67 elevado y menor expresión de RE. Oncotype Dx<sup>®</sup> modifica la recomendación terapéutica en el 57.2% de los casos.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer de mama. Recurrencia. Pronóstico. Quimioterapia. Perfil de expresión genético. Oncotype DX<sup>®</sup>.

## Abstract

**Background:** Adjuvant chemotherapy (ACT) reduces recurrence and mortality in breast cancer (BC); however, not all patients require ACT. Oncotype Dx<sup>®</sup> (ODX) explores the expression of 21 genes and the risk of recurrence BC. **Objectives:** To determine the clinicopathologic characteristics, prognosis, and the prescription for ACT in early BC according to ODX risk groups. **Methods:** 36 patients with resected stage I-IIA BC, axillary lymph node-negative or 1-3+, hormonal receptor (HR)-positive, HER2 negative. Three groups were designed by ODX: low (LG), medium (MG) and high-risk groups (HG). **Results:** LG 23 patients (63.9%), MG eight (22.2%) and HG five (13.9%). We detected high expression of Ki-67 in MG and HG in relation to LG, 21.1 and 32.5 versus 10.1%, respectively ( $p = 0.007$ ) and lower ER-positive, 85.3, 85.4 and 56.9%, respectively ( $p = 0.005$ ). Recurrence score: LG 12 (0-18), MG 23 (19-27) and HG 47 (36-57);  $p < 0.000$ . Pre-ODX, we planned ACT in 21/36 patients (58.3%) and post-ODX only 9/36 patients (25%) received it. No recurrences or deaths were observed in all groups. **Conclusions:** In early BC, 64% have low recurrence risk. High-risk cases presented elevated Ki-67 and lower ER expression. ODX modifies the therapeutic recommendation in 57.2% of cases.

**KEY WORDS:** Breast cancer. Recurrence. Prognosis. Chemotherapy. Gene expression profile. Oncotype DX<sup>®</sup>.

## Correspondencia:

\*Juan Alberto Serrano Olvera  
Departamento de Oncología Médica  
Centro de Cáncer ABC, Sur 128 n.º 143-203  
Col. Las Américas. C.P. 01120, México, D.F.  
E-mail: serranoolvera@yahoo.com.mx

Fecha de recepción en versión modificada: 16-12-2011

Fecha de aceptación: 13-02-2012



## Introducción

Mundialmente, el CM es la neoplasia más común entre las mujeres; durante el año 2008 se registró más de un millón de casos nuevos y 458,000 muertes por esta enfermedad<sup>1</sup>. En EE.UU. en el mismo año se identificaron 209,995 casos nuevos y 43,000 muertes<sup>2</sup> y en México se reportaron 13,939 casos y 5,217 muertes<sup>1</sup>.

La QTA reduce la tasa de recurrencia y la mortalidad relacionada con el CM temprano<sup>3,4</sup>. El riesgo de recurrencia y muerte se calcula a través del análisis de diversos factores clinicopatológicos, entre ellos la edad al diagnóstico, el tamaño tumoral, el estado ganglionar axilar, el grado de diferenciación, la invasión vascular/linfática (V/L), la expresión de los RE, los receptores de progesterona (RP) y la oncoproteína HER2<sup>3,5-9</sup>, o bien, a través de las estimaciones realizadas por *Adjuvant! Online*<sup>10</sup>. Estos factores ayudan a determinar quiénes requieren QTA, evitando la exposición a sus efectos tóxicos para quienes no la necesitan; sin embargo, aún es necesario identificar con máxima precisión aquellas pacientes con menor riesgo que pueden no beneficiarse de la QTA.

Recientemente, los perfiles de expresión genéticos han mostrado capacidad para identificar la heterogeneidad molecular del CM<sup>6,11,12</sup>. Dichos perfiles genéticos han aumentado la certeza del pronóstico y han servido para identificar blancos moleculares terapéuticos<sup>13</sup>. A partir de la modificación de la clasificación taxonómica del CM<sup>11</sup>, varios marcadores multigenéticos han sido desarrollados para evaluar el pronóstico del CM<sup>12-14</sup>; en México sólo ODX y MammaPrint<sup>®</sup> se encuentran disponibles. Oncotype Dx<sup>®</sup> explora la expresión de 21 genes relacionados con el riesgo de recurrencia del CM temprano.

La prueba multigenética ODX fue desarrollada para evaluar casos con CM temprano, RH+ y ganglios axilares negativos. Oncotype Dx<sup>®</sup> utiliza la transcripción reversa de la reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) para extraer el ARN del tejido tumoral preservado en parafina. Los 21 genes fueron identificados entre 250 genes relacionados estrechamente con la enfermedad recurrente. De los 21 genes, 16 están asociados a la actividad celular neoplásica (*Ki-67*, *STK15*, *survivina*, *CCNB1*, *MYBL2*, *ER*, *PR*, *BCL2*, *SCUBE2*, *MMP11*, *CTSL2*, *HER2*, *GRB7*, *GSTM1*, *BAG1*, *CD68*) y cinco son genes normales de referencia (*ACTB*, *GAPDH*, *RPLPO*, *GUS*, *TFRC*)<sup>15-17</sup>.

El perfil de expresión de los 21 genes establece una puntuación de riesgo de recurrencia a 10 años (*recurrence score* [RS]), con una escala numérica que

oscila entre 0 y 100 puntos. Las pacientes son catalogadas con GB, GI o GA de recurrencia en función del RS: < 18, 18-31 y > 31 puntos, respectivamente<sup>18</sup>. El valor pronóstico de ODX fue validado en los estudios NSABP-14 y Kaiser, mientras que su valor predictivo se evaluó en casos incluidos en el ensayo NSABP B-20. Brevemente, el estudio NSABP B-14 determinó el beneficio de la terapia endocrina adyuvante en CM temprano con RH+ y ganglios negativos; entre 668 mujeres la tasa de recurrencia sistémica a 10 años fue del 6.8, 14.3 y 30.5%, en cada grupo<sup>18</sup>. El estudio Kaiser incluyó 220 casos y 570 controles; ese ensayo mostró que la tasa de mortalidad a 10 años fue del 2.8, 10.7 y 15.5% para los grupos con GB, GI y GA que recibieron tamoxifeno adyuvante, mientras que en aquellas que no recibieron tratamiento endocrino la tasa fue del 6.2, 17.8 y 19.9%, respectivamente<sup>19</sup>.

La capacidad de ODX para predecir el beneficio de la QTA fue analizada en 651 pacientes, 227 tratadas con tamoxifeno y 424 con QTA (ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluorouracilo [CMF] o MF) y tamoxifeno; los autores notaron importante beneficio de la quimiohormonoterapia en el grupo de GA (RS > 31) donde el riesgo de recurrencia sistémica a 10 años disminuyó, en promedio, un 27.6%, mientras que la terapia adyuvante en el grupo de GB (RS < 18) no mostró reducción de la tasa de recurrencia sistémica<sup>20</sup>. Recientemente, se ha informado de la capacidad predictiva de ODX en pacientes con RH+ y ganglios axilares positivos, tratadas con tamoxifeno o anastrozol<sup>21</sup>, y el beneficio de la QTA basada en antraciclinas para el grupo de GA<sup>22</sup>.

El presente estudio fue realizado para determinar la proporción de casos con CM temprano catalogados con RS bajo, intermedio y alto en relación con la expresión de los 21 genes; comparar las características clinicopatológicas y el pronóstico entre los grupos; correlacionar la expresión de RE, RP y HER2 mediante inmunohistoquímica y RT-PCR, y establecer la influencia de ODX en la prescripción de la QTA.

## Pacientes y métodos

Estudio descriptivo de una serie de casos con seguimiento prospectivo, sin patrocinio externo. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de CM temprano, etapa IA-IIA, confirmado histológicamente, tratadas con resección quirúrgica (mastectomía radical modificada [MRM] o cirugía conservadora y disección ganglionar axilar o ganglio centinela [GC]), referidas para evaluar la administración de QTA y en quienes se

**Tabla 1. Anticuerpos utilizados en el análisis inmunohistoquímico**

	Clona	Dilución	Casa	Localización
RE	RBT11	1:200	BioSB	Santa Bárbara, California, EE.UU.
RP	RBT22	1:50	BioSB	Santa Bárbara, California, EE.UU.
Oncoproteína HER2	HER2-24	1:30	BioSB	Santa Bárbara, California, EE.UU.
Proteína p53	DO7	1:200	Dako	Carpintería, California, EE.UU.
Ki-67	MIB-1	1:100	Cell Marque	Houston, Texas, EE.UU.
CD31	JC70A	1:600	Dako	Carpintería, California, EE.UU.

determinó el perfil de expresión de 21 genes como parte de la rutina de evaluación. Otros criterios de selección fueron: tamaño tumoral entre 1.0 y 50 mm, estado ganglionar axilar negativo o con 1-3 ganglios metastásicos, al menos un RH+ y HER2 negativo. Se excluyeron aquellos casos con carcinoma *in situ*, enfermedad localmente avanzada y metastásica, carcinoma inflamatorio y aquellos en los que el perfil genético no pudo ser realizado por carencia de tejido tumoral o por dificultades técnicas.

Los registros clínicos de cada caso fueron analizados y se extrajeron los siguientes datos demográficos y clinicopatológicos: edad al diagnóstico de la neoplasia, estado menopáusico, tamaño tumoral, estado ganglionar axilar, etapa clínica (criterios *Tumor, Node, Metastasis-American Joint Committee on Cancer* [TNM-AJCC] 2010), variedad histológica, grado histológico y de diferenciación, escala de Scarff-Bloom-Richardson (SBR), invasión V/L, estado de los RH, inmunoexpresión de HER2, angiogénesis, proteína p53 y Ki-67 (Tabla 1). Los criterios de positividad para cada una de las pruebas realizadas fueron: RE inmunotinción nuclear > 5% de las células tumorales; RP inmunotinción nuclear > 5% de las células tumorales; HER2+ tinción membranar, 3+ en intensidad o amplificación > 2 copias mediante hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH); p53 tinción nuclear positiva; Ki-67 tinción nuclear > 5% de las células tumorales; CD31 tinción citoplásmica > 17 vasos por campo 40X.

En cada caso determinamos la tasa de recurrencia y mortalidad a 10 años mediante el programa electrónico *Adjuvant! Online* v8 ([www.adjuvantonline.com/online.jsp](http://www.adjuvantonline.com/online.jsp)). A partir del informe de ODX recuperamos los siguientes datos: expresión de RE (punto de corte: 6.5 unidades), RP (punto de corte: 5.5) y HER2 (punto de corte: 11.5), RS y riesgo calculado de recurrencia sistémica a 10 años. También registramos el tipo de

cirugía y tratamiento adyuvante utilizado en cada caso, así como el tiempo libre de enfermedad (TLE) y la supervivencia global (SG). El TLE fue considerado como el intervalo entre la fecha de cirugía y la presencia de recurrencia o progresión de la neoplasia, mientras que la SG fue el intervalo desde el diagnóstico hasta la fecha de la muerte o la última visita médica.

Para determinar el perfil de los 21 genes, una sección del bloque de parafina que contenía parte del tumor primario fue enviada a Genomic Health, Inc., Redwood City, California, EE.UU.; brevemente, la presencia de suficiente tejido tumoral invasor fue corroborada en laminillas teñidas con hematoxilina/eosina; luego, el ARN fue extraído en 3-6 secciones no teñidas, cada una de 10 µm; mediante la prueba de RT-PCR se determinó la expresión de los 21 genes. El resultado fue informado dos semanas después del envío del tejido tumoral preservado en parafina, el resultado el RS fue emitido en una escala numérica de 0 a 100 puntos y dependiendo del RS se integraron tres grupos de riesgo de recurrencia: GB (< 18 puntos), GI (18-30 puntos) y GA (> 30 puntos).

Para cada caso se registró el tratamiento adyuvante planeado, antes y después de obtener el resultado de ODX. La terapia adyuvante incluyó tamoxifeno 20 mg/día o un inhibidor de la aromatasa, vía oral, diariamente; radioterapia ante cirugía conservadora y/o la presencia de factores de pronóstico adverso para recurrencia local. La QTA pudo ser indicada u omitida en función del grupo de riesgo detectado por el perfil genético. En el grupo de GB se privilegió la terapia endocrina adyuvante, mientras que en el grupo de GA se prefirió la QTA seguida de hormonoterapia adyuvante. Los potenciales riesgos y beneficios de la QTA fueron discutidos con las pacientes del grupo de GI, y mediante consenso entre paciente, médico y familia se determinó aplicar o no la QTA.



Para el análisis estadístico utilizamos el programa Primer of Biostatistics versión 4.02 (Stanton A. Glantz, McGraw Hill, 1996). Realizamos un análisis descriptivo de las variables generales. Utilizamos un análisis estadístico inferencial para evaluar las diferencias entre los grupos (Chi-2, *analysis of variance* [ANOVA], análisis de correlación con la prueba *r* de Spearman).

## Resultados

Durante el periodo de estudio, 38 pacientes con CM temprano fueron evaluadas para recibir QTA y se solicitó la determinación del perfil de expresión de 21 genes; en dos casos no fue posible realizar el análisis genético debido a la carencia de tejido tumoral, por lo que en este estudio se analizan las características clinicopatológicas y el comportamiento oncológico de los 36 casos restantes. En relación con el RS, los casos se distribuyeron en los siguientes grupos de riesgo: GB: 23 (63.9%), GI: 8 (22.2%) y GA: 5 (13.9%). Las características clinicopatológicas observadas en cada grupo se muestran en la tabla 2.

Entre los grupos no observamos diferencias en relación con la edad, el estado menopáusico, el tamaño tumoral, el estado ganglionar axilar, el estadio clínico, la variedad histológica, el grado histológico y la diferenciación, la escala SBR, la invasión V/L, la expresión de RP, p53 y angiogénesis,  $p > 0.05$ . Sin embargo, detectamos mayor nivel de proliferación celular (Ki-67 elevado) en los grupos de GI y GA (21.1 y 32.5%), en comparación con el grupo de GB (10.1%;  $p = 0.007$ ). No existió correlación entre Ki-67 y la categoría del grupo de riesgo ( $r = 0.361$ ), ni entre Ki-67 y riesgo de recurrencia ( $r = 0.411$ ). También en el grupo de GA identificamos menor porcentaje de expresión de RE en comparación con los otros grupos (85.3, 85.4 y 56.9%, respectivamente;  $p = 0.005$ ).

La mediana de RS y la tasa de riesgo de recurrencia sistémica, determinado por el perfil de expresión genético, se muestra en la tabla 3. Para los grupos de GB, GI y GA el RS fue de 12 (0-18), 23 (19-27) y 47 (36-57), respectivamente ( $p < 0.000$ ), mientras que la tasa de riesgo de recurrencia sistémica fue mayor en el tercer grupo en comparación con los grupos de GB y GI: 32 *versus* 8 y 15%, respectivamente;  $p < 0.000$ . Comparativamente, la mediana del riesgo de recurrencia a 10 años, estimada a través de *Adjuvant! Online*, para los grupos fue del 25, 30 y 25%, mientras que el riesgo de mortalidad a 10 años fue del 8, 10 y 8%, respectivamente. Nosotros no detectamos correlación del riesgo de recurrencia estimado entre ODX y *Adjuvant! Online* ( $r = 0.082$ ).

La expresión de RE, RP y HER, mediante inmunomarcación y RT-PCR, sostuvo concordancia en el 100, 82.8 y 93.5%, respectivamente ( $r = 0.082$ ). En relación con los RE, los 36 casos mostraron inmunopresión positiva y 35 de ellos mostraron concordancia mediante RT-PCR; en una paciente no se informó el resultado de la expresión genética. Respecto a los RP, en dos casos el resultado de la RTC-PCR no fue informado; 29 de los 34 casos restantes mostraron resultados concordantes, mientras que en cinco casos hubo diferencia ya que el RP fue considerado positivo por inmunomarcación y negativo por RT-PCR. Respecto a HER2, la expresión mediante RT-PCR no fue informada en seis casos, hubo resultado consistente entre los métodos de diagnóstico en 28 de los 30 casos evaluados y diferencia de expresión en dos casos.

El tratamiento utilizado en cada grupo se muestra en la tabla 4. Similares proporciones de pacientes fueron tratadas con MRM o cirugía conservadora. Todas las pacientes, excepto una, recibieron terapia endocrina adyuvante; en la mayor parte de los casos (80.5%) se indicó tamoxifeno. Todos los casos sometidos a cirugía conservadora recibieron radioterapia adyuvante. Antes de disponer del resultado del perfil genético, nuestro grupo recomendó administrar QTA a 21 de las 36 pacientes (58.3%); sin embargo, una vez que el resultado de ODX fue informado, la decisión terapéutica se modificó y sólo 9/36 (25%) la recibieron. El resultado del perfil genético influyó en la conducta terapéutica en el grupo de GB, principalmente; en ese grupo ninguna paciente recibió quimioterapia (QT); una paciente recibió un ciclo de tratamiento con 5-fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida (FAC), pero la QT fue suspendida ya que el RS fue de 11 puntos. En el grupo de GI, cinco de las ocho pacientes (62.5%) y todas aquellas con GA (100%) recibieron QTA. Al momento del cierre del estudio, con una mediana seguimiento de 19.5 meses (rango: 10-50 meses), no se han presentado casos con recurrencia ni fallecimiento.

## Discusión

En relación con la expresión del perfil de expresión de 21 genes, observamos prevalencia de los grupos con GB, GI y GA de recurrencia en el 63.9, 22.2 y 13.9%, respectivamente. El grupo de GA se caracterizó por Ki-67 elevado y menor porcentaje de la expresión de RE; además, notamos concordancia en el 100, 85.3 y 93.3% para RE, RP y HER2, tanto por inmunohistoquímica como por RT-PCR. Oncotype DX® influyó en la recomendación de la QTA en el 57.2% de los

**Tabla 2. Características clinicopatológicas en los grupos de riesgo**

	<b>GB</b> n = pacientes (%)	<b>GI</b> n = pacientes (%)	<b>GA</b> n = pacientes (%)	<b>Valor de p</b>
Número de pacientes	23 (63.9)	8 (22.2)	5 (13.9)	
Edad, mediana (rango)	50 (28-81)	48.5 (33-79)	46 (37-71)	0.916
Estado menopáusico, n (%)				NS
Premenopáusico	11 (47.8)	3 (37.5)	3 (60)	
Posmenopáusico	12 (52.2)	5 (62.5)	2* (40)	
Tamaño, mediana (rango)	12 (5-25)	15.5 (8-25)	15 (10-35)	NS
T1a	1 (4.3)	0	0	
T1b	9 (39.1)	1 (12.5)	2 (40)	
T1c	12 (52.1)	6 (75)	2 (40)	
T2	1 (4.3)	1 (12.5)	1 (20)	
Estado ganglionar axilar, n (%)				NS
Negativo	20 (86.9)	7 (87.5)	5 (100)	
1-2 +	3 (13.1)	1 (12.5)	0	
Estadio clínico, n (%)				NS
I	19 (82.6)	5 (62.5)	4 (80)	
IIA	4 (19.4)	3 (37.5)	1 (20)	
Histología, n (%)				NS
Ductal	20 (86.9)	7 (87.5)	5 (100)	
No ductal	3 (13.1)	1 (12.5)	0	
Grado histológico, n (%)				NS
1	6 (26.1)	2 (25)	1 (20)	
2-3	16	3 (37.5)	4 (80)	
No conocido	1 (4.3)	3 (37.5)	0	
Diferenciación, n (%)				NS
Bien	7 (30.4)	4 (50)	1 (20)	
Moderado/pobre	15 (65.2)	4 (50)	4 (80)	
No conocido	1 (4.3)	0	0	
Escala SBR, n (%)				NS
< 5	7 (30.4)	3 (37.5)	1 (20)	
6-7	0	4 (50)	2 (40)	
> 8	9 (39.1)	0	1 (20)	
No conocido	8 (34.7)	1 (12.5)	1 (20)	
Invasión V/L, n (%)				0.078
Negativa	3 (13.1)	2 (25)	3 (60)	
Positiva	19 (82.6)	4 (50)	2 (40)	
No conocida	1 (4.3)	2 (25)	0	
Ki-67, mediana (rango)	10.1 (1 -10)	21.1 (5-40)	32.5 (5-70)	0.007
RH, mediana (rango)				
Estrógeno	85.3 (32.8-100)	85.4 (48.7-100)	56.9 (47.9-71.6)	0.005
Progesterona	76 (16.8-100)	55.3 (5-95)	81 (68.2-96.2)	NS
p53, n (%)				
Positivo	17 (73.9)	7 (87.5)	4 (80)	NS
Negativo	4 (17.4)	0	0	
No conocido	2 (8.7)	1 (12.5)	1 (20)	
HER2				NS
Negativo	22 (95.6)	8 (100)	4 (80)	
Positivo	1 (4.4)	0	1 (20)	
Angiogénesis, mediana (rango)	8.0 (14-15)	10.0 (6-16)	8.5 (6-20)	NS

n: número de pacientes; NS: no significativo; p &gt; 0.05.

Tabla 3. Riesgo de recurrencia determinado por ODX

	GB n = pacientes (%)	GI n = pacientes (%)	GA n = pacientes (%)	Valor de p
Número de pacientes	23 (63.9)	8 (22.2)	5 (13.9)	
ODX, mediana (rango)				
Puntuación (RS)	12 (0-18)	23 (19-27)	47 (36-57)	0.000
Riesgo de recurrencia sistémica	8 (3-12)	15 (12-18)	32 (24-34)	0.000
<i>Adjuvant!</i> , mediana (rango)				
Tasa de recurrencia a 10 años	25 (18-54)	30 (18-42)	25 (18-49)	NS
Tasa de mortalidad a 10 años	8 (3-29)	10 (3-21)	8 (3-27)	NS
Recurrencia o muerte (n)	0	0	0	

NS: no significativo; p &gt; 0.05.

Tabla 4. Tratamiento oncológico por grupo de riesgo de recurrencia

	GB n = 23 pacientes	GI n = 8 pacientes	GA n = 5 pacientes
Cirugía			
Mastectomía RM y DRA o GC	13	4	2
Conservadora y DRA o GC	10	4	3
Terapia endocrina adyuvante			
Tamoxifeno	18	6	5
Inhibidor de la aromataasa	4	2	0
Ninguno	1	0	0
Radioterapia adyuvante	10	4	3
Planeadas para QTA pre-ODX	12/23	5/8	4/5
Tratadas con QTA post-ODX	1*	4	5
Esquemas			
FAC	1*	1	0
AC	0	0	0
CMF	0	1	2
TC	0	1	1
AC → paclitaxel	0	1	2
Trastuzumab adyuvante	0	0	2

\*La paciente recibió un ciclo de FAC antes de obtener el resultado de ODX; ante RS = 11 la QTA fue suspendida.  
DRA: disección ganglionar radical axilar; AC: doxorubicina y ciclofosfamida; TC: docetaxel y ciclofosfamida.

casos. Aquí no se han presentado casos con recurrencia o defunción.

La prevalencia de los grupos de riesgo detectada en este estudio es similar a la reportada en los estudios de validación de ODX<sup>18-22</sup>, así como a la informada en reportes independientes<sup>23-33</sup> donde las cifras oscilan entre el 36 y el 58% para el grupo de GB, entre el 20 y el 59% para el de GI y entre el 9 y el 19% para el de GA. En este trabajo observamos mayor proliferación celular y menor intensidad de expresión de RE en el grupo de GA; otros autores también han informado de mayor frecuencia de RE negativos<sup>26,32</sup>,

mayor tamaño tumoral<sup>23,26,27,29,31</sup>, expresión negativa de RP<sup>23,26,31,32</sup>, edad joven<sup>26</sup>, mayor frecuencia de invasión V/L<sup>26,31</sup>, grado tumoral<sup>26,27,29-31</sup>, índice pronóstico de Nottingham<sup>27,32</sup> e índice mitótico<sup>29,32</sup>.

La relación entre Ki-67 elevado y el grupo de GA detectada en nuestro estudio ha sido informada previamente. Gwin, et al.<sup>27</sup> en 32 casos detectaron Ki-67 elevado en el grupo de GI (mediana de expresión del 25%) en comparación con el de GB (mediana de expresión del 16.4%); en ese reporte ningún caso fue clasificado con GA. Albanell, et al.<sup>33</sup> notaron que 21% de los casos con RS > 31 tuvo Ki-67 > 20% en

comparación con el 3% de aquellos con RS < 18. Nosotros no observamos correlación del riesgo de recurrencia establecido por ODX y *Adjuvant! Online*. Los resultados del perfil genético distinguen con mayor claridad el riesgo de recurrencia en cada grupo, mientras que las estimaciones de *Adjuvant! Online* no discriminan con alta precisión el riesgo de recurrencia entre los grupos. Otros estudios tampoco han detectado correlación entre ODX y *Adjuvant! Online*<sup>23</sup> u otros métodos empleados para evaluar el riesgo de recurrencia como la clasificación St. Gallen y *National Comprehensive Cancer Network*<sup>23</sup>.

Investigaciones recientes han reportado que la expresión de Ki-67 modifica el pronóstico de supervivencia libre de enfermedad del CM temprano. Jung, et al.<sup>34</sup> analizaron la supervivencia libre de enfermedad a cinco años en los grupos de GB, GI y GA de recurrencia en función de la clasificación de St. Gallen 2007 y la expresión del Ki-67 (< 10 y > 10%); en el grupo de GB se observó el 97.7 y 93.3%, ( $p = 0.32$ ); GI: 91.9 y 86.3% ( $p = 0.01$ ); y GA: 82.5 y 61.4% ( $p = 0.01$ ). También las estimaciones sufrieron modificaciones cuando el riesgo se calculó mediante *Adjuvant! Online* y Ki-67. En este trabajo no observamos correlación entre Ki-67, el grupo de riesgo ni la tasa de recurrencia ( $r = 0.361$  y  $0.411$ ), ni con el riesgo calculado a través de *Adjuvant! Online* ( $r = 0.08$ ), lo que no permite considerar a Ki-67 como un subrogado del grupo de GA determinado por el perfil genético.

En relación con la expresión de RE, RP y HER2, por inmunohistoquímica y RT-PCR, observamos concordancia en el 100, 85.3 y 93.3%, respectivamente. La expresión inmunohistoquímica de los RH se determina por método semicuantitativo; los resultados pueden variar en función de la fijación, las clonas de anticuerpos, la interpretación de la tinción y los puntos de corte arbitrarios empleados para diferenciar las tinciones negativas o positivas; comparativamente, la RT-PCR depende de la calidad y cantidad de ARN extraído de los bloques de parafina. Hasta el momento, sólo un estudio ha evaluado la correlación entre estos dos métodos para estimar la expresión de los RH; entre 80 casos, se detectó correlación del 100% para RE y del 94% para RP<sup>35</sup>.

En este estudio, el resultado de ODX influyó en la decisión terapéutica final en el 57.2% de los casos, principalmente en aquellas pacientes con GB. Otros estudios han señalado que el resultado de ODX modifica la conducta terapéutica en el 20-44% de los casos<sup>24,30,33,36</sup>. En un reporte de 309 casos, la expresión de los 21 genes catalogó al 52% con GB,

el 40% con GI y el 9% con GA de recurrencia; la QTA fue indicada en el 9, 39 y 85% de cada grupo<sup>31</sup>. Recientemente, el grupo español de investigación en CM reconoció que ODX influye en la recomendación terapéutica del 32% de los casos<sup>33</sup>. No obstante, el valor de ODX como herramienta para indicar la QTA en casos con GI y GA se encuentra en investigación a través del ensayo clínico TAILORx, el cual podría mostrar sus resultados primarios en 2012.

Este trabajo presenta algunas limitaciones que deben ser tomadas en consideración al interpretar sus observaciones. En primer lugar, las limitaciones inherentes al carácter descriptivo de una serie de casos y el pequeño número de casos incluidos en el análisis pueden producir un error de tipo 2, es decir, pasar por alto una diferencia significativa. En segundo lugar, el tiempo de seguimiento es corto; aunque hemos seguido estos casos durante casi dos años, para tumores mamarios pequeños (T1a, b) se reconoce que la frecuencia de recurrencia y muerte por esta neoplasia es baja y puede presentarse hasta 10 años después del diagnóstico<sup>37</sup>, lo cual explica no haber registrado casos con recurrencia o muerte en esta serie. En tercer lugar, este estudio no cuenta con un análisis farmacoeconómico, el cual podría conferir un valor agregado al perfil genético al reducir los costos por efectos adversos de la QTA y maximizar los beneficios en función de los años de vida ajustados por calidad (QALY); actualmente, tres estudios han señalado al ODX como una prueba costo-eficaz<sup>25,38,39</sup>.

En suma, dos tercios de los casos con cáncer mama temprano, RE positivos y ganglios negativos o 1-3 positivos, son identificados con GB de recurrencia a través del perfil de expresión de 21 genes. Proliferación celular aumentada y menor porcentaje de expresión de RE caracterizan al grupo con GA de recurrencia. El resultado de ODX permite excluir de la QTA a las pacientes con GB que por otros determinantes clinicopatológicos podrían ser seleccionadas para su aplicación.

## Bibliografía

1. Globocan 2008. International Agency for Research on Cancer. [Internet] Disponible en: <http://www.dep.iarc.fr>
2. García M, Jemal A, Ward EM, et al. Global Cancer Facts & Figures 2007. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2007.
3. Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *Oncologist*. 2004;9:606-16.
4. Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of randomized trials. *Lancet*. 2005;365:1687-717.
5. National Comprehensive Cancer Network. Breast cancer. NCCN Clinical practice guidelines in oncology 2011 v.2. [Internet] Disponible en: [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
6. Lønning PE. Breast cancer prognostication and prediction: are we progressing? *Ann Oncol*. 2007;18(suppl 8):viii3-7.

7. Mizra AN, Mizra NQ, Vlastos G, Singletary SE. Prognostic factors in node negative breast cancer. A review of studies with sample size more than 200 and follow-up more than 5 years. *Ann Surg.* 2002;235:10-26.
8. López-Tarruela S, Martín M. Advances in adjuvant systemic chemotherapy of early breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2009;11:204-19.
9. Soerjomataram I, Louman MW, Ribot JG, Roukema JA, Willem J, Coebergh JW. An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;107:309-30.
10. Olivetto IA, Bajdik CD, Ravdin PM, et al. Population-based validation of the prognostic model ADJUVANT! For early breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:2716-25.
11. Perou CM, Jeffrey SS, Van de Rijn M, et al. Distinctive gene expression patterns in human mammary epithelial cells and breast cancers. *Nature.* 2000;96:9212-7.
12. Ross JS, Hatzis C, Symmans WF, Pusztai L, Hortobágyi GN. Commercialized multigene predictors of clinical outcome for breast cancer. *Oncologist.* 2008;13:477-93.
13. Marchionni L, Wilson RF, Wolff AC, et al. Systematic review: gene expression profiling assays in early stage breast cancer. *Ann Intern Med.* 2008;148:358-69.
14. Sotiriou C, Pusztai L. Gene-expression signatures in breast cancer. *N Engl J Med.* 2009;360:790-800.
15. Sparano JA, Paik S. Development of the 21-gene assay and its application in clinical practice and clinical trials. *J Clin Oncol.* 2008;26:721-8.
16. Paik S. Development and clinical utility of a 21-gene recurrence score prognostic assay in patients with early breast cancer treated with tamoxifen. *Oncologist.* 2007;12:631-5.
17. Oakman C, Bessi S, Zafarana E, Galardi F, Biganzoli L, Di Leo A. Recent advanced in systemic therapy: new diagnostic and biological predictors of outcome in early breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2009;11:205.
18. Paik S, Shak S, Tang G, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2004;351:2817-26.
19. Habel LA, Shak S, Jacobs MK, et al. A population-based study of tumor gene expression and risk of breast cancer death among lymph node negative patients. *Breast Cancer Res.* 2006;8(3):R25.
20. Paik S, Tang G, Kim C, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24:3726-34.
21. Dowsett M, Cuzick J, Wale C, et al. Prediction of risk and distant recurrence using the 21-gene recurrence score in node-negative and node-positive postmenopausal patients with breast cancer treated with anastrozole or tamoxifen: a TansATAC study. *J Clin Oncol.* 2010;28:1829-34.
22. Albain K, Barlow WE, Shak S, et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in the randomized trial of chemotherapy for postmenopausal, node-positive, estrogen-receptor positive breast cancer. *Lancet Oncol.* 2010;11:55-65.
23. Wolf I, Ben-Baruch N, Shapira-Frommer R, et al. Association between standard clinical and pathologic characteristics and the 21-gene recurrence score in breast cancer patients: a population-based study. *Cancer.* 2008;112:731-6.
24. Ademuyiwa FO, Miller A, O'Connor T, et al. The effects of Oncotype Dx recurrence scores on chemotherapy receipt in a multi-institutional breast cancer cohort. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;126:797-802.
25. Amwar K, Edmiston K, Khan A, Walsh W. To compare the results of adjuvant online and Oncotype Dx in estimating risk of relapse in hormone receptor positive stage I breast cancer patients. *J Clin Oncol.* 2008;26(supl 20):A22069.
26. Patel H, Hook K, Kaplan C, et al. Utilization of Oncotype Dx in node-negative, ER-positive breast cancer patients. *J Clin Oncol.* 2007;25(supl 18):A11067.
27. Gwin K, Pinto M, Tavassoli FA. Complementary value of the Ki-67 proliferation index to the Oncotype Dx recurrence score. *Int J Surg Pathol.* 2009;17:303-10.
28. Toi M, Iwata H, Yamanaka T, et al. Clinical significance of the 21-gene signature (Oncotype Dx) in hormone receptor-positive early stage breast cancer in the Japanese population. *Cancer.* 2010;116: 3112-8.
29. Auerbach J, Kim S, Fineberg S. Can features evaluated in the routine pathologic assessment of lymph node-negative, estrogen receptor-positive, stage I or II invasive breast cancer be used to predict the Oncotype Dx recurrence score? *Arch Pathol Lab Med.* 2010;134:1697-701.
30. Asad J, Jacobson AF, Estabrook A, et al. Does oncotype Dx recurrence score affect the management in patients with early-stage breast cancer? *Am J Surg.* 2008;196:527-9.
31. Kelly CM, Krishnamurthy S, Bianchini G, et al. Utility of Oncotype Dx risk estimates in clinically intermediate risk, hormone receptor-positive, HER2 normal, grade II, lymph node-negative breast cancer. *Cancer.* 2010;116:5161-7.
32. Geradts J, Bean SM, Bentley RC, Barry WT. The Oncotype Dx recurrence score is correlated with a composite index including routinely reported pathobiologic features. *Cancer Invest.* 2010;28:969-77.
33. Albanell J, González A, Ruiz-Borrego M, et al. Prospective transGEICAM study of the impact of the 21-gene recurrence score assay and traditional clinicopathological factor on adjuvant clinical decision making in women with estrogen receptor-positive (ER+) node-negative breast cancer. *Ann Oncol.* 2011 Jun 6. [Epub ahead of print].
34. Jung SY, Han W, Lee JW, et al. Ki-67 expression gives additional prognostic information on St. Gallen 2007 and Adjuvant! Online risk categories in early breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2009;16: 1112-21.
35. O'Connor SM, Beriwal S, Dabbs DJ, Bhargava R. Concordance between semiquantitative immunohistochemical assay and Oncotype Dx RT-PCR assay for estrogen and progesterone receptors. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2010;18:268-72.
36. Kamal AH, Loprinzi CL, Reynolds C, et al. How well do standard prognostic criteria predict Oncotype Dx (ODx) score? *J Clin Oncol.* 2007;25(supl 18s):A576.
37. Hanrahan EO, González-Angulo AM, Giordano SH, et al. Overall survival and cause-specific mortality of patients with stage T1a,b N0M0 breast carcinoma. *J Clin Oncol.* 2007;25:4952-60.
38. Kondo M, Hoshi SL, Yamanaka T, Ishiguro H, Toi M. Economic evaluation of the 21-gene signature (Oncotype Dx) in lymph node-negative/positive, hormone receptor-positive early stage breast cancer based on Japanese validation study (JBCRG-TR03). *Breast Cancer Res Treat.* 2011;127:739-49.
39. Hornberger J, Cosler LE, Lymann GH. Economic analysis of targeting chemotherapy using a 21-gene RT-PCR assay in lymph node-negative, estrogen receptor-positive, early stage breast cancer. *Am J Manag Care.* 2005;11:313-24.



# Denervación simpática renal (DSR): una nueva terapéutica no farmacológica para la hipertensión arterial (HTA) resistente. Informe del primer procedimiento en México

Jorge Gaspar Hernández<sup>1\*</sup>, Guering Eid-Lidt<sup>1</sup>, Gerardo Payró Ramírez<sup>1</sup>, Alejandro Ricalde Alcocer<sup>1</sup> y Marco A. Martínez Ríos<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista; <sup>2</sup>Dirección General, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, México, D.F.

## Resumen

Se informa de una paciente con HTA resistente tratada exitosamente con DSR. Este novedoso tratamiento consiste en la ablación parcial de la innervación renal mediante la aplicación de radiofrecuencia en la superficie luminal de las arterias renales empleando técnicas de cateterismo vascular. Este primer caso realizado en México tiene dos aspectos a destacar: se utilizó un catéter empleado en electrofisiología por no estar disponible en México el sistema de diseño específico y se trataron arterias renales por cuya complejidad los protocolos habituales habrían excluido a esta paciente del beneficio aportado por esta alternativa terapéutica.

**PALABRAS CLAVE:** Denervación renal. HTA resistente. Ablación con radiofrecuencia.

## Abstract

A patient with resistant hypertension successfully treated with sympathetic renal denervation (SRD) is reported. This novel therapy is based on the partial ablation of the renal nerves by applying radiofrequency to the luminal surface of the renal arteries using vascular catheterization techniques. This first case performed in Mexico has two particular features: (i) an electrophysiology ablation catheter was employed due to the unavailability of the system specifically designed for SDR, and (ii) under current denervation protocols, the anatomical complexity of the targeted renal arteries would have excluded our patient from this procedure and thus deprived her of the benefit provided.

**KEY WORDS:** Renal denervation. Resistant hypertension. Radiofrequency ablation.

## Introducción

La HTA resistente se define como aquella que no se logra mantener en cifras normales a pesar de que el paciente recibe tres o más fármacos antihipertensivos a dosis máximas toleradas, incluyendo un diurético<sup>1</sup>. A pesar de la amplia gama de medicamentos que existen para tratar la HTA, se calcula que el 20% de los hipertensos tiene resistencia al tratamiento médico<sup>2</sup>.

Hasta hace dos años se carecía de otras alternativas de tratamiento para estos pacientes, que, como consecuencia, constituyen un subgrupo con riesgo cardiovascular incrementado<sup>1-3</sup>.

Un mecanismo importante en la fisiopatología de la HTA es la hiperactividad del sistema simpático central, en particular por sus vías eferente y aferente con el riñón<sup>4</sup>. La DSR se ideó para bloquear este mecanismo mediante la ablación de la innervación renal con la aplicación de energía de radiofrecuencia sobre la superficie luminal de las arterias renales<sup>5</sup>.

El primer trabajo sobre DSR, realizado en 45 pacientes con HTA resistente, reportó que este tratamiento se asoció con una reducción significativa y progresiva de la presión arterial (PA) (-14 mmHg la sistólica y -10 mmHg

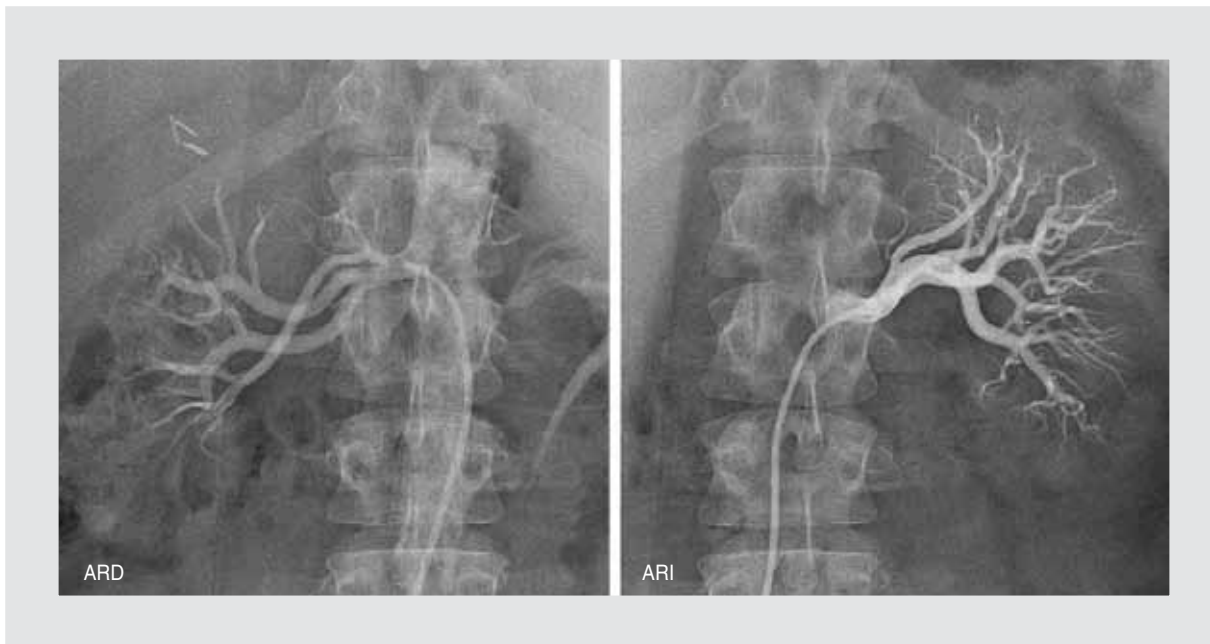
### Correspondencia:

\*Jorge Gaspar Hernández

Jefe del Departamento de Hemodinámica  
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez  
Juan Badiano, 1  
Col. Sección XVI, C.P. 14080, México, D.F.  
E-mail: jgaspar@cardiologia.org.mx

Fecha de recepción: 10-01-2012

Fecha de aceptación: 30-01-2012



**Figura 1.** Arteriografía renal selectiva que muestra las dos arterias renales con longitud menor de 20 mm y diámetro menor de 4 mm en una rama proximal de la arteria renal derecha (ARD) y en dos de la arteria renal izquierda (ARI). Para referencia, diámetro del catéter (6F) = 2 mm.

la diastólica a los 30 días y  $-27/-17$  mmHg a un año)<sup>5</sup>, efecto terapéutico que se mantuvo a dos años<sup>6</sup>.

En la actualidad, sólo existe un sistema específicamente desarrollado para realizar la DSR (Ardian®, adquirido por la compañía Medtronic en enero de 2011), el mismo que ha sido aprobado para su uso en Europa. Por otro lado, se han establecido como requisitos anatómicos para realizar la DSR que exista una sola arteria renal por riñón y que la arteria renal tenga un diámetro  $> 4$  mm y una longitud  $> 20$  mm (para permitir que las ablaciones estén separadas por 5 mm)<sup>5,6</sup>.

En este trabajo comunicamos la primera DSR realizada en México en una paciente con HTA grave y resistente a dosis máximas de cuatro fármacos. Esta denervación, con resultado terapéutico exitoso, tiene dos aspectos especiales que destacar: se efectuó con un catéter de ablación utilizado en electrofisiología por no estar disponible el sistema dedicado en México y se trataron arterias renales cuya anatomía habría motivado su exclusión de los protocolos convencionales debido al reto técnico implicado.

### Presentación del caso

Mujer de 29 años de edad que a los 23 años tuvo preeclampsia y desde entonces requirió tratamiento antihipertensivo. En el último año tuvo modificaciones

frecuentes de fármacos, a dosis y en número que fueron incrementados progresivamente, sin lograr controlar la HTA, razón por la cual fue referida a nuestro centro.

A su ingreso se encontró en clase funcional II de la *New York Heart Association* (NYHA), con obesidad de clase III (peso: 110 kg; talla: 1.6 m; índice de masa corporal [IMC]:  $42.9$  kg/m<sup>2</sup>), PA de 210/130 mmHg y soplo de insuficiencia mitral. El ecocardiograma mostró hipertrofia ventricular izquierda moderada, insuficiencia mitral moderada, disfunción diastólica del ventrículo izquierdo con hipocinesia generalizada y marcada disminución de la fracción de expulsión (31%). Mediante estudios de laboratorio e imagen se descartó HTA secundaria y corroboró función renal conservada (nitrógeno ureico en sangre [BUN]: 16.6 mg/dl; creatinina: 1.03 mg/dl; tasa de filtración glomerular: 80 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> por fórmula *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* [CKD-EPI] y 91.1 ml/min por niveles de cistatina C). Se indicó telmisartán 160 mg/día, amlodipino 20 mg/día, metoprolol 200 mg/día, prazosina 6 mg/día e hidroclorotiazida 25 mg/día.

Con el tratamiento arriba descrito, la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) reveló una presión promedio global de 183/125 mmHg.

Pese a que la angiografía renal por tomografía computarizada (TC) reveló que las dos arterias renales eran cortas ( $< 8$  mm), por encontrarse refractaria al

tratamiento médico y tener importante repercusión miocárdica, se consideró candidata para DSR. Sin embargo, el instrumental para realizar la denervación no fue facilitado por la compañía que lo manufactura, aduciendo restricciones de importación, a pesar de nuestra insistencia de requerirlo con la justificación de su uso compasivo.

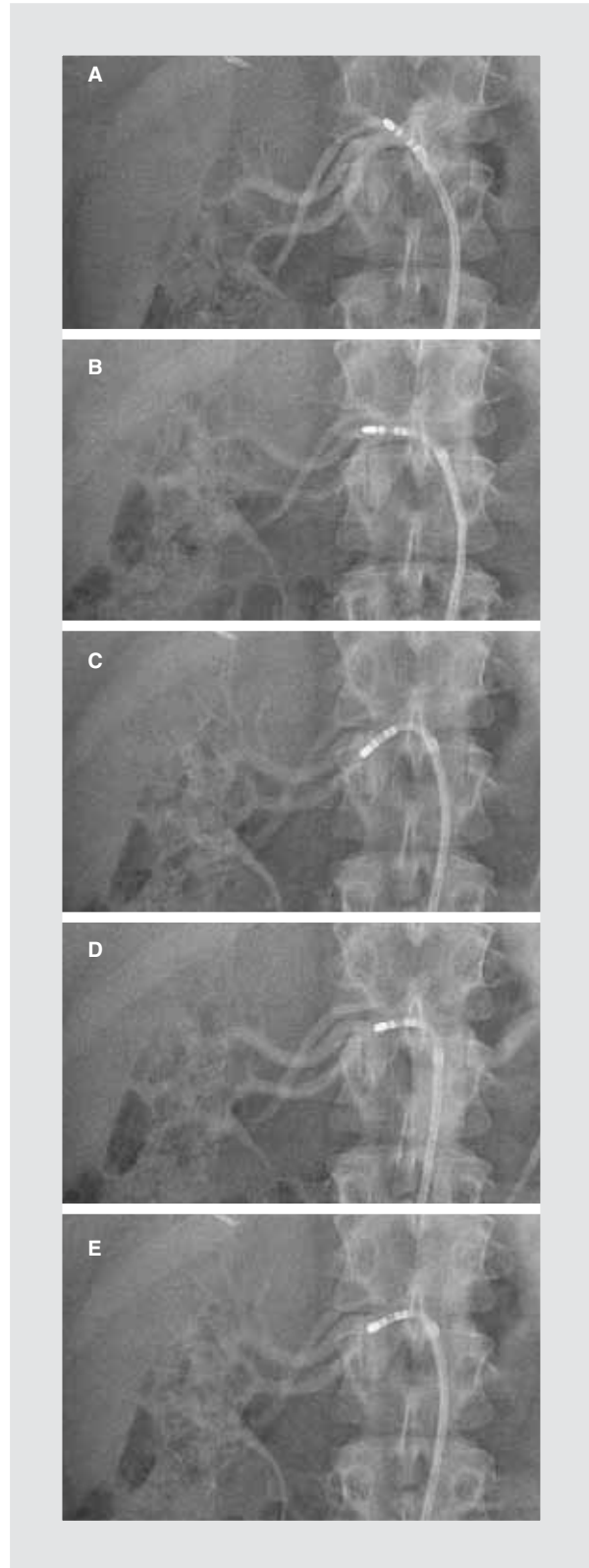
Por lo anterior, se evaluaron los sistemas de ablación por radiofrecuencia empleados en electrofisiología para identificar alguno que tuviera las características requeridas para la DSR como se ha descrito en los trabajos publicados<sup>4-6</sup>. Esto es: capacidad de emitir energía a niveles bajos (< 15 W), por periodos relativamente largos (> 1.5 min), con monitorización de impedancia y temperatura durante las ablaciones; en cuanto al catéter, que tuviera electrodo corto (< 6 mm) y características físicas que permitieran su adecuada manipulación.

### **Características del sistema de ablación empleado**

El sistema elegido, de Biosense Webster Inc./J&J (Diamond Bar, CA, EE.UU.), utiliza el catéter Celsius® ThermoCool® de 7F y 115 cm de longitud, con electrodo distal de 3.5 mm de longitud, lumen para irrigación continua por orificios distales, con curvatura controlada por el operador (curva «D»). La energía es provista por el generador Stockert 70RF y la irrigación, con la bomba CoolFlow<sup>MR</sup>.

### **Procedimiento**

La paciente fue plenamente informada del uso fuera de marbete (*off-label*) del sistema de ablación y dio su consentimiento firmado. El procedimiento se realizó el 5 de octubre de 2011, bajo sedación/analgesia por el anesthesiólogo y con el apoyo de la ingeniera biomédica experta en el sistema de ablación. Por acceso femoral derecho se realizó angiografía renal selectiva bilateral con catéter 6F (Fig. 1), seguido de la introducción del catéter de ablación a través de un introduccionador vascular 8F con válvula hemostática. Por la limitada longitud de las dos arterias renales, las ablaciones se iniciaron en las ramas principales para un total de seis ablaciones izquierdas, con dos de estas en el tronco y cinco derechas, las cinco en las ramas (Fig. 2). La canulación selectiva de las diferentes ramas de las arterias renales se logró con relativa facilidad; todas las ablaciones fueron con energía de 8 W y una duración de 2 min; inmediatamente antes y después de



**Figura 2.** Denervación renal con catéter de ablación empleado en electrofisiología. Se muestran las diferentes posiciones del catéter para las cinco ablaciones efectuadas en las ramas proximales de la arteria renal derecha. **A-C:** ostium de las ramas superior, media e inferior. **D y E:** pared anterior y posterior de la rama mayor de la primera bifurcación.

**Tabla 1. Presión arterial (mmHg) antes y después de la DSR. Resultados de la MAPA. Después de la denervación se obtuvo una importante reducción de las cifras de PA sistólica y diastólica, con incremento del porcentaje de tiempo con PA normal**

	Día		Noche		Global			
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	T NI	Post	T NI
Sistólica	187 ± 21	152 ± 14	171 ± 8	47 ± 6	183 ± 20	2%	151 ± 13	14%
Diastólica	127 ± 19	91 ± 12	119 ± 8	95 ± 10	125 ± 17	2%	92 ± 13	36%
Media	152 ± 19	116 ± 12	141 ± 8	117 ± 7	149 ± 18		116 ± 11	

Pre: antes de la denervación; post: después de la denervación; T NI: % del tiempo con presión normal.

terminada la ablación se tomaron muestras de venas renales para la determinación de catecolaminas. No hubo complicaciones durante el procedimiento.

### Evolución

Siguiendo el protocolo de las publicaciones originales, el tratamiento médico se mantuvo sin modificaciones para evaluar el efecto terapéutico de la ablación.

A los dos días la PA era de 150/105 mmHg y fue dada de alta para vigilancia semanal en la consulta externa. A los 30 días el MAPA documentó una presión promedio global de 151/92 mmHg (reducción de 35 mmHg para la presión sistólica y de 26 mmHg para la diastólica) (Tabla 1, Fig. 3). A partir de esta última fecha se permitió ajustar el esquema terapéutico para su optimización.

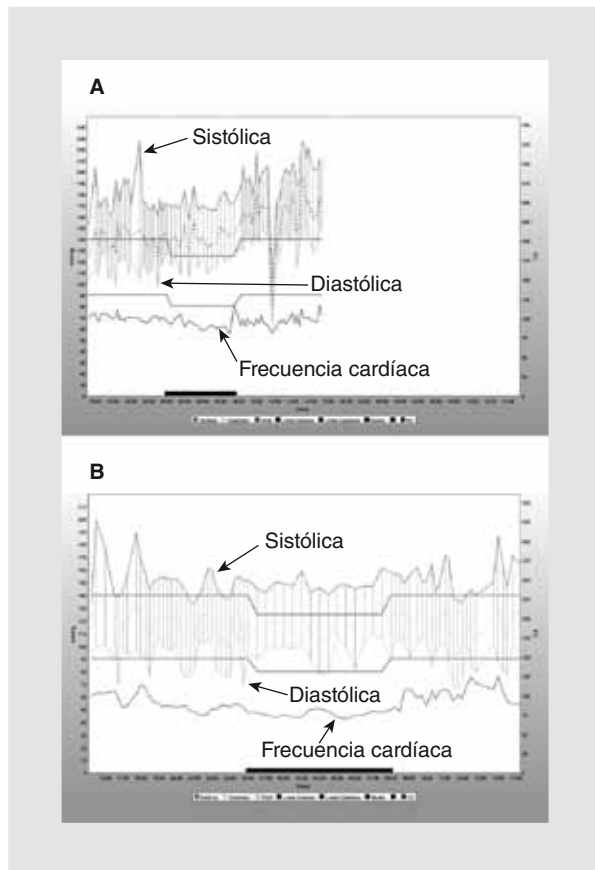
### Discusión

La recomendaciones para el manejo de la HTA resistente son en buena medida empíricas, ya que en este subgrupo de pacientes de alto riesgo la ética impide realizar estudios aleatorizados con asignación a placebo *versus* combinación de fármacos y porque se carece de evaluaciones metódicas de tipo ensayo/error con diferentes combinaciones de tres o cuatro fármacos<sup>1</sup>. Esta situación explica el optimismo generado en torno a la DSR como una nueva, y eficaz, estrategia para controlar la HTA resistente<sup>7</sup>.

En esta paciente, la DSR se indicó porque persistía con grave descontrol de la HTA a pesar de recibir cuatro medicamentos antihipertensivos a dosis máximas toleradas.

Ante la imposibilidad de disponer del sistema de ablación específico para DSR, se decidió evaluar el instrumental de ablación utilizado en electrofisiología para poder realizar la denervación como último recurso justificado por razón humanitaria. Para sustentar la eficacia y seguridad de la alternativa por emplear, se cuidó que el sistema elegido cumpliera los aspectos técnicos descritos en los artículos originales: magnitud de energía, duración de la ablación, monitorización de impedancia, control de temperatura y compatibilidad con un catéter emisor de radiofrecuencia con electrodo corto.

La respuesta 1:1 al giro y la opción de modificar la magnitud de la curvatura distal del catéter seleccionado facilitaron canular con precisión las ramificaciones



**Figura 3. Registros de la MAPA antes (A) y 30 días después (B) de la DSR. La barra horizontal negra indica el tiempo de registro nocturno.**

vasculares deseadas, lo que permitió tratar a esta paciente con anatomía compleja de las arterias renales. Este hecho adquiere mayor relevancia cuando se considera que los protocolos vigentes la habrían excluido para DSR porque estos limitan su aplicación a la arteria renal principal, motivo a tener como factor de exclusión a una longitud menor de 20 mm.

En los estudios publicados a la fecha, alrededor del 15% de los pacientes no responden a la DSR. Aunque las causas de esto no han sido plenamente identificadas, como en todo procedimiento intervencionista, una técnica deficiente puede explicar la falla. En nuestro caso, para que la ablación alcanzara la adventicia, en donde los nervios renales tienen su ubicación principal, todas las ablaciones se realizaron con la energía más baja y durante el tiempo más prolongado reportados con el objeto de aumentar la «transmuralidad» de la ablación (mayor penetración que extensión superficial), que además es favorecida con catéter de irrigación abierta<sup>8</sup>. Por otro lado, debido a la anatomía de las arterias renales con bifurcaciones precoces, el procedimiento no se limitó a tres o cuatro ablaciones por arteria renal, sino que se hicieron una o dos en cada rama principal de cada arteria renal para un total de cinco ablaciones derechas y seis izquierdas. Esta combinación de estrategias puede explicar que en este caso hubiera una mayor reducción de las cifras absolutas de presión que las reportadas.

Consideramos que la técnica exitosa descrita en este informe justifica su evaluación en el número de pacientes necesario para definir mejor su seguridad y eficacia antes de proponer su aplicación extendida. Esta evaluación tiene importancia para nuestro medio, en donde la prevalencia de HTA es muy alta. En efecto, la Encuesta Nacional de Salud 2006 encontró que el 43% de la población mayor de 20 años de edad tiene HTA<sup>9</sup>. Considerando que el 20% de los hipertensos

tiene HTA resistente<sup>2</sup>, se infiere que en nuestro país este subgrupo es muy numeroso. Por la falta de control de la PA, dichos pacientes están expuestos a un alto riesgo de complicaciones vasculares a nivel cardíaco, aórtico, cerebral y renal, lo que significa un grave problema de salud. La DSR es un nuevo método terapéutico que puede ofrecer la posibilidad de un mejor control de la hipertensión en estos pacientes, como ejemplifica el caso aislado de esta paciente con HTA grave que había sido refractaria a la terapia farmacológica convencional.

## Agradecimientos

Los autores agradecen la asesoría técnica recibida a la ingeniera biomédica Hilda López Vázquez, especialista en productos de ablación por radiofrecuencia con catéter.

## Bibliografía

1. Sarafidis PA, Bakris GL. Resistant hypertension: an overview of evaluation and treatment. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:1749-57.
2. Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension.* 2008;51:1403-19.
3. Chobanian A, Bakris G, Black H. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA.* 2003;289:2560-72.
4. Katholi RE. Renal nerves and hypertension: an update. *Fed Proc.* 1985;44:2846-50.
5. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet.* 2009;373:1275-81.
6. Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension.* 2011;57:911-7.
7. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, Whitbourn R, Walton A, Esler MD. Renal denervation as a therapeutic approach for hypertension. Novel Implications for an old concept. *Hypertension.* 2009;54:1195-201.
8. Socas A, Hernández Madrid A, González Rebollo JM, et al. Estudio de las características anatomopatológicas y la seguridad de las lesiones producidas en la aurícula con dos diferentes sistemas de catéteres de punta irrigada en un modelo experimental. *Rev Esp Cardiol.* 2001;54:1283-6.
9. Barquera S, Campos-Nonato I, Hernández-Barrera L, et al. Hypertension in Mexican adults: results from the National Health and Nutrition Survey 2006. *Salud Pública Mex.* 2010;52:63-71.



# La hidrocefalia *per se* no modifica la proliferación ni las cadenas de migración de neuroblastos en la zona subventricular (ZSV)

Óscar González-Pérez\*

Laboratorio de Neurociencias, Facultad de Psicología, Universidad de Colima, Colima, Col.; Departamento de Neurociencias, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jal.

## Resumen

**Antecedentes:** Defectos genéticos de la movilidad ciliar indican que los cilios del epéndimo contribuyen no sólo al movimiento del líquido cefalorraquídeo (LCR), sino también al direccionamiento de los neuroblastos migradores de la ZSV. Sin embargo, tales alteraciones ciliares se asocian a hidrocefalia secundaria. **Objetivo:** Determinar si la hidrocefalia *per se* afecta al patrón de migración y la proliferación de neuroblastos de la ZSV, el principal nicho de células madre neurales (CMN) del cerebro adulto. **Método:** A ratones de la cepa Balb/C de 60 días posnatales (P60) se les introdujo quirúrgicamente una lámina de acetato de vinilo en el antro del acueducto de Silvio (AS). Siete días después analizamos la dilatación ventricular, el número de progenitores neurales proliferativos y neuroblastos migradores, y la organización de las cadenas de neuroblastos. **Resultados:** Este modelo de hidrocefalia obstructiva parcial indujo un incremento de los ventrículos laterales. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en proliferación celular: control:  $13 \pm 2.2$  versus grupo hidrocefálico:  $11 \pm 2.9$  células por campo, ni en el número de neuroblastos: control:  $32 \pm 3.6$  versus grupo hidrocefálico:  $27 \pm 4.8$  células por campo. No se observaron cambios en el patrón de migración de neuroblastos. **Conclusión:** La hidrocefalia subcrónica no modificó la proliferación de precursores neurales ni el patrón de migración de los neuroblastos de la ZSV. Esto sugiere que solamente el flujo del LCR y las proteínas señalizadoras disueltas en él son los principales reguladores de la migración neuronal in vivo.

**PALABRAS CLAVE:** ZSV. CMN. Hidrocefalia. Doblecortina. Neurogénesis.

## Abstract

**Background:** Genetic mutations that affect cilia beating have shown that ependymal cilia not only contribute to the movement of cerebrospinal fluid, but also to direct migratory neuroblasts in the subventricular zone. These ciliary disturbances are associated with hydrocephalus. **Objective:** To determine whether hydrocephalus *per se* alters migration and proliferation of neuroblasts in the subventricular zone, the largest niche of neural stem cells in the adult brain. **Methods:** A vinyl acetate film was surgically inserted into the atrium of the Aqueduct of Sylvius of P60 Balb/C mice. Seven days later, we analyzed the ventricular dilatation, the number of proliferative neural progenitors and migratory neuroblasts, and the organization of neuroblast chains. **Results:** This model of obstructive hydrocephalus increased the size of the lateral ventricles. No statistically significant differences in cell proliferation (controls  $13 \pm 2.2$  vs. the hydrocephalic group  $11 \pm 2.9$  cells per field) or in the number of neuroblasts (controls  $32 \pm 3.6$  vs. the hydrocephalic group  $27 \pm 4.8$  cells per field). No differences were observed in the migration pattern of neuroblasts. **Conclusion:** Sub-chronic hydrocephalus did not modify the proliferation of neural precursors or the migration pattern of neuroblasts in the subventricular zone. This suggests that only the CSF flow and the dissolved signaling proteins are the main regulators of the neuronal migration in vivo.

**KEY WORDS:** Subventricular zone. Neural stem cells. Hydrocephalus. Double cortin. Neurogenesis.

### Correspondencia:

\*Óscar González-Pérez  
Universidad de Colima  
Facultad de Psicología  
Av. Universidad, 333, C.P. 28040, Colima, Col.  
E-mail: osglez@ucol.mx  
osglez@gmail.com

Fecha de recepción en versión modificada: 10-01-2012

Fecha de aceptación: 13-02-2012

## Introducción

En el cerebro adulto, la ZSV se localiza en las paredes de los ventrículos laterales<sup>1-3</sup> y en ella residen CMN, las cuales originan neuronas jóvenes (neuroblastos) que migran con un patrón denominado «en cadena» hacia el bulbo olfatorio<sup>2,4</sup>. Recientemente, se demostró que las CMN producen oligodendrocitos *in vivo*, los cuales migran predominantemente hacia el cuerpo calloso y la fimbria fórnix<sup>5,6</sup>. Estas CMN pertenecen a una variedad especial de astrocitos, denominados células de tipo-B1<sup>7</sup>, los cuales, al dividirse, dan origen a progenitores secundarios denominados células amplificadoras de tránsito (células de tipo C), que a su vez se diferencian en neuroblastos (células de tipo A) y precursores oligodendrogiales<sup>8,9</sup>.

Las células endoteliales adyacentes a la ZSV desempeñan un papel fundamental en el control del linaje y la migración celular de esta región<sup>10</sup>. Los cilios de las células endoteliales contribuyen al flujo intracerebral del LCR y al desarrollo cerebral armónico<sup>7,11</sup> dentro del intrincado sistema ventricular cerebral<sup>12</sup>. De hecho, los pacientes con discinesia ciliar primaria presentan hidrocefalia y alteraciones en el desarrollo neuronal<sup>13-16</sup>. Esto ha sido demostrado en modelos experimentales con defectos genéticos que alteran la movilidad ciliar<sup>17,18</sup> o la ciliogénesis<sup>19-21</sup>. Un estudio realizado en ratones Tg737Orpk, que poseen un alelo hipomórfico de Polaris (esencial para la ciliogénesis), mostró que el movimiento ciliar del epéndimo, no sólo contribuye a mantener el flujo del LCR, sino también al direccionamiento de la migración tangencial de las cadenas de neuroblastos rumbo al bulbo olfatorio<sup>22</sup>. Sin embargo, un estudio en ratones con ciliogénesis alterada impide descartar si la alteración migratoria de los neuroblastos se debe al efecto mecánico de la presión hidrostática secundaria a la hidrocefalia o a la disrupción del movimiento ciliar propiamente dicha. El objetivo del presente estudio fue determinar si la hidrocefalia por sí misma produce alteraciones en el patrón de migración y la proliferación de neuroblastos en la ZSV, el principal nicho de CMN del cerebro adulto. Para ello se diseñó y utilizó un modelo de hidrocefalia progresiva en roedores que no altera la integridad del epéndimo adyacente a la ZSV. Los presentes hallazgos indican que este modelo de hidrocefalia obstructiva es bien tolerado por los sujetos experimentales. Asimismo, encontramos que la acumulación de LCR *per se* no produce cambios significativos en la proliferación y migración de neuroblastos, lo cual da soporte a la aseveración de que el movimiento del LCR y las

proteínas señalizadoras presentes en él son los principales reguladores de la migración neuronal *in vivo*.

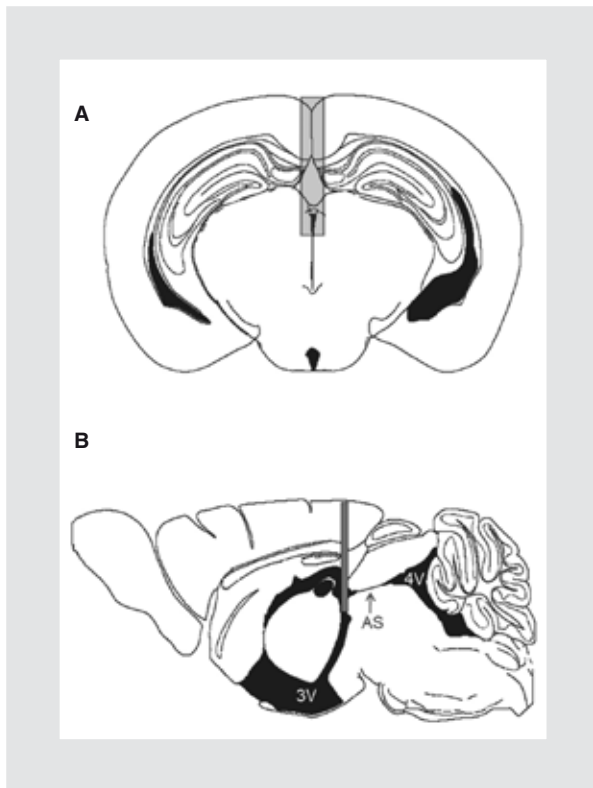
## Materiales y método

### Animales experimentales

Se utilizaron ratones de la cepa Balb/C de P60, los cuales fueron alojados en condiciones estándar de bioterio y cuyo manejo se realizó de acuerdo a los lineamientos establecidos por el Comité para el Cuidado y Manejo de Animales de Laboratorio de la Universidad de Colima. Se formaron dos grupos de 10 animales cada uno: el grupo de cirugía simulada y el grupo hidrocefálico. Este último grupo fue sometido a un procedimiento de obstrucción quirúrgica parcial del antro del AS que se describe más adelante.

### Modelo de hidrocefalia

Fue inducido un hidrocéfalo obstructivo mediante la colocación de una lámina de acetato de vinilo de 3.0 x 0.5 x 0.1 mm (longitud, anchura y espesor, respectivamente) en el antro del AS (Figs. 1 A y B). Para ello, los ratones fueron anestesiados con 0.4 ml de una solución al 1.25% de avertin (2,2,2-tribromoetanol en hidrato de amileno); se les realizó tricotomía craneal y se colocaron en un aparato estereotáxico (Stoelting, Wood Dale, IL) acondicionado con un colchón térmico precalentado a 37 °C. Previa antisepsia de la región, se procedió a realizar una incisión de 10 mm en la línea media craneal. Se localizó y marcó la coordenada 0 mm y -2.6 mm, anterior-posterior y lateral en relación con Bregma, respectivamente. Enseguida, se horadó la bóveda craneal con una fresa de carburo de 1 mm de diámetro y se introdujo la lámina de acetato de vinilo a una profundidad de 3 mm por debajo de la superficie cerebral. Antes de introducir la lámina plástica, se aplicó un empaquetamiento cuidadoso con gelatina homeostática absorbible (Surgifoam®, Ethicon) sobre la vena interhemisférica para prevenir y/o reducir el posible sangrado de la misma. Una vez introducido el dispositivo, se aplicó una presión ligera sobre la herida quirúrgica durante 1 min; una vez verificada la ausencia de sangrado, se procedió al cierre de la herida quirúrgica con n-butilcianoacrilato (Vetbond 3M®). Finalmente, los animales fueron colocados para su recuperación en una caja de bioterio limpia y tibia. Los animales del grupo de cirugía simulada fueron sometidos al mismo procedimiento, pero sin la introducción de la lámina de acetato de vinilo.



**Figura 1.** Modelo de hidrocefalia obstructiva en ratón. Dibujos esquemáticos de un corte coronal (A) y uno sagital (B) del cerebro de ratón que muestran la posición donde la lámina obstructiva fue colocada. La hidrocefalia fue producida mediante la colocación de una lámina de acetato de vinilo, de 3.0 mm de largo x 0.5 de ancho y 0.1 de espesor, dentro del atrio del AS durante siete días. 3V: tercer ventrículo; 4V: cuarto ventrículo.

### Obtención de tejidos

Siete días después de la cirugía, todos los animales fueron anestesiados con una inyección intraperitoneal de pentobarbital sódico (50 mg/kg) y sacrificados por perfusión intravascular. La perfusión se inició con 150 ml de solución salina fisiológica, seguidos de 150 ml de solución fijadora compuesta por un 4% de paraformaldehído en una solución 0.1 M de *buffer* fosfato salino (PBS) pH = 7.4. Después, los animales fueron decapitados para extraer sus cerebros, que fueron posfijados en la solución fijadora a 4 °C durante 12 h. Posteriormente, se realizaron dos lavados de 10 min con PBS 0.1 M y se hicieron cortes coronales de 30 µm con un vibratomo, desde -1.5 hasta +2.5 mm, coordinadas respecto a Bregma según el atlas esterotáxico de Paxinos y Franklin<sup>23</sup>. Para cada inmunohistoquímica (IHQ), se seleccionaron aleatoriamente 15 rebanadas de cerebro colectadas a cada 120 µm de distancia.

### Inmunohistoquímica

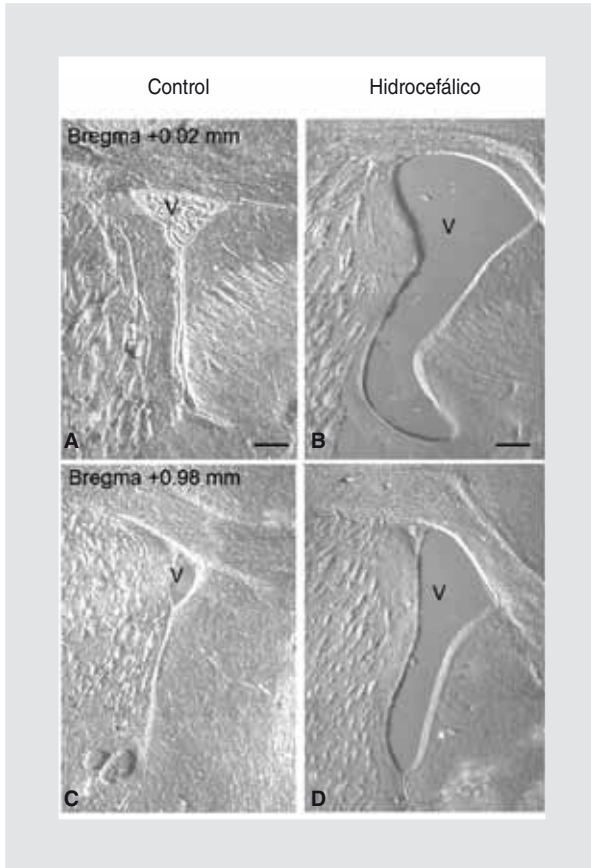
Las rebanadas obtenidas fueron teñidas mediante IHQ para microscopía de fluorescencia. Brevemente, las secciones tisulares fueron lavadas (10 min x 3) en 0.1 M PBS. Enseguida, fueron incubadas en solución bloqueadora (0.1 M PBS + 10% suero de cabra + 0.1% Triton-X) durante 1 h a temperatura ambiente. Posteriormente, las rebanas se incubaron toda la noche a 4 °C con anticuerpos primarios disueltos en solución bloqueadora. Los anticuerpos primarios utilizados fueron: cobayo antidoblecortina (1:1000, Millipore™, Billerica, MA) y conejo anti-Ki67 (1:500, Millipore™, Billerica, MA). Después, todas las secciones fueron enjuagadas tres veces con 0.1 M PBS e incubadas en los anticuerpos secundarios apropiados (Alexa® Fluorconjugated, Molecular Probes™) a dilución de 1:000, disueltos en solución bloqueadora a temperatura ambiente durante 60 min. Finalmente, las rebanadas fueron enjuagadas nuevamente en 0.1 M PBS (10 min x 3) y montadas con DAPI-conjugatedVectashield™ (Vector Laboratories). La captura y el análisis microscópico se realizaron en un microscopio Zeiss Axio Observer D2 (Göttingen, Alemania).

### Cuantificación

El número de células Ki67+ y de doblecortina+ fue cuantificado en 10 secciones consecutivas de 30 µm de espesor, seleccionadas aleatoriamente a cada 200 µm de distancia (n = 5 animales por grupo). Se cuantificaron todas las células inmunomarcadas encontradas dentro de los primeros 500 µm respecto a la pared ventricular lateral. En todos los casos, se cuantificaron aquellas células que mostraron núcleos claramente distinguibles en un mismo plano focal. El tamaño del campo microscópico utilizado para cada cuantificación fue de 0.64 mm<sup>2</sup>. Todos los datos se expresaron como la media ± su desviación estándar (DE). Las comparaciones estadísticas se realizaron mediante el uso de la prueba *t* de Student, con un valor de *p* < 0.05 para determinar las diferencias estadísticamente significativas.

### Resultados

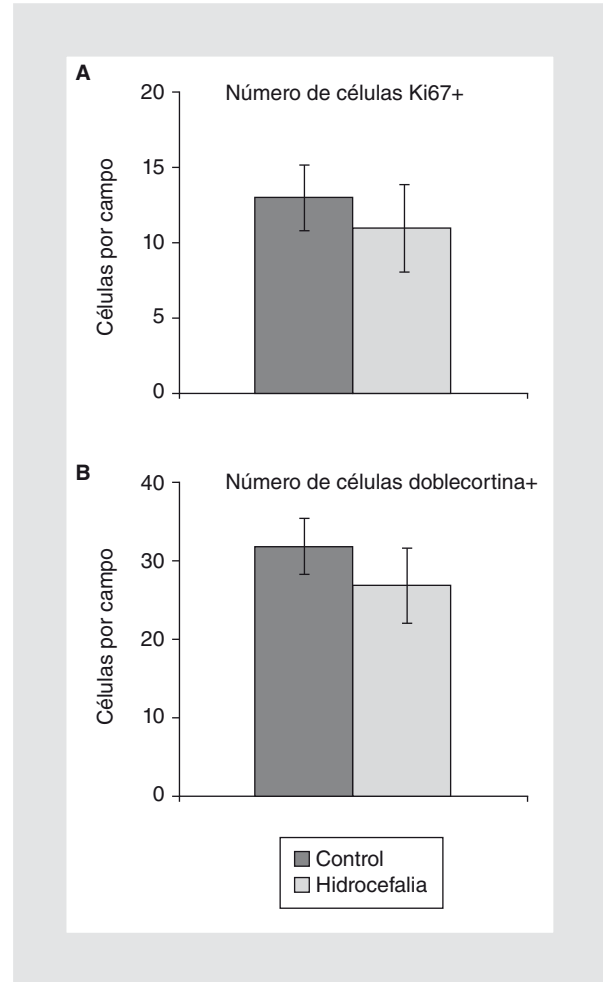
Siete días después de la colocación de la lámina de acetato de vinilo en el antro del AS (Figs. 1 A y B), los animales fueron sacrificados para visualizar las cavidades ventriculares. Durante dicho periodo de tiempo, no se observaron decesos, convulsiones u otro dato



**Figura 2.** Fotografía tomada en contraste de fases de cortes coronales de un animal del grupo control (**B y D**) y otro del grupo hidrocefálico (**A y C**). Nótese el incremento considerable del sistema ventricular (**V**) en las diferentes porciones (coordenadas de Bregma) del ventrículo lateral. Barra de calibración = 300  $\mu$ m.

sugestivo de algún proceso mórbido asociado en ninguno de los grupos. Los ratones del grupo hidrocefálico mostraron una importante dilatación de la cavidad ventricular respecto al grupo de cirugía simulada, la cual se observó en diferentes puntos de la cavidad ventricular (Figs. 2 A-D). La medición de la distancia existente entre la pared lateral y septal en las coordenadas de Bregma +0.02 y +0.98 mm indicó que el promedio de distancia en el grupo control fue de  $455 \pm 182$  versus  $1,435 \pm 397$   $\mu$ m del grupo experimental ( $n = 5$  animales por grupo). En conjunto, estos datos sugieren que el modelo de obstrucción parcial indujo eficientemente un acúmulo progresivo de LCR dentro del sistema ventricular.

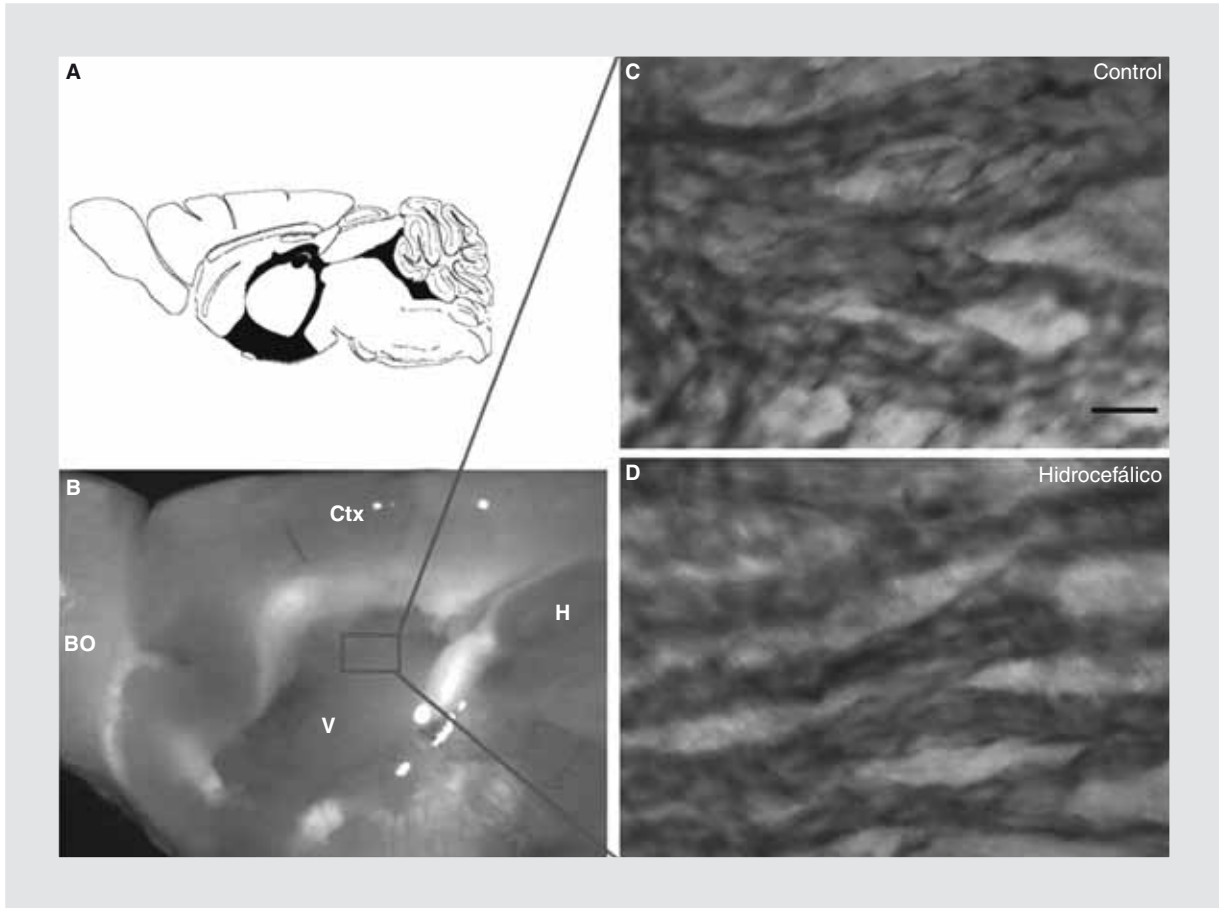
Para determinar si la hidrocefalia condicionaba cambios en la tasa de proliferación de las células progenitoras subventriculares, cuantificamos el número de células Ki67+ encontradas a lo largo de la pared ventricular. El número de células encontradas en



**Figura 3.** Gráficos de la cuantificación del número de células proliferativas (**A**) que expresaban Ki67+ y de neuroblastos (doblecortina+) subventriculares (**B**) a los siete días posquirúrgicos. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ninguno de los grupos ( $n = 5$  animales por grupo).

ambos grupos no mostró diferencias estadísticamente significativas: grupo control:  $13 \pm 2.2$  versus grupo hidrocefálico:  $11 \pm 2.9$  células por campo;  $n = 5$  animales por grupo;  $p = 0.27$ ; prueba  $t$  de Student (Fig. 3 A). Paralelamente, para determinar si la tasa de neurogénesis subventricular se modificaba por efecto de la hidrocefalia, analizamos el número de células que expresaban doblecortina (marcador de neuroblastos). Los datos indican que el número de células doblecortina positivas fue de  $32 \pm 3.6$  versus  $27 \pm 4.8$  células por campo del grupo hidrocefálico (Fig. 3 B). El análisis de los datos no reveló diferencias estadísticamente significativas ( $n = 5$  animales por grupo;  $p = 0.46$ ; prueba  $t$  de Student).

Para determinar si la organización migratoria de las cadenas de neuroblastos se afectaba debido a la



**Figura 4.** IHQ de la pared estriatal del ventrículo lateral a los siete días posquirúrgicos. El esquema coronal muestra la imagen del sistema ventricular del ratón (A). Después de la remoción del septo, la pared estriatal del ventrículo lateral queda expuesta (B). La tinción inmunohistoquímica con anticuerpos antidoblecortina muestra múltiples cadenas de neuroblastos que migran paralelas al eje longitudinal del ventrículo (C-D). Barra de calibración = 15  $\mu$ m. La organización en cadenas no se afectó por efecto de la hidrocefalia. BO: Bulbo olfatorio; Ctx: córtex; V: ventrículo; H: hipocampo.

hidrocefalia, hicimos un corte sagital del cerebro de los ratones y disecamos la pared lateral del ventrículo para realizar un marcaje inmunohistoquímico para detectar doblecortina (Figs. 4 A y B). Interesantemente, en ninguno de los dos grupos estudiados se afectó la organización típica en cadenas de los neuroblastos subventriculares (Figs. 4 C y D), lo cual sugiere que la migración de estos progenitores neuronales no se modificó por el efecto de la hidrocefalia.

## Discusión

En el presente estudio presentamos un modelo experimental para inducción de hidrocefalia con el cual observamos que el acúmulo de LCR por sí mismo no produce cambios en la proliferación de los progenitores neurales residentes en la ZSV, no modifica el número de neuroblastos migradores y no afecta al patrón de migración de los mismos, al menos durante el

periodo de tiempo analizado. Los presentes hallazgos apoyan la hipótesis que descarta el efecto mecánico producido por el LCR como la fuente principal de la alteración migratoria y proliferativa descrita en modelos de ratones con epéndimo aciliar, los cuales concomitantemente cursan con hidrocefalia<sup>17-21</sup>. Dichos ratones mutantes presentan importantes alteraciones en la migración de neuroblastos<sup>22</sup>, por lo cual resultaba necesario discernir si dicha alteración migratoria se debía a la relativa inmovilidad del LCR (y las proteínas señaladoras contenidas en él) o al efecto mecánico que produce el aumento de la presión hidrostática dentro del sistema ventricular.

Desde el descubrimiento de la generación de neuronas *de novo* en la ZSV y su ruta migratoria hacia el bulbo olfatorio en el cerebro adulto, se ha tratado de dilucidar las proteínas y mecanismos señaladores que controlan dichos procesos. El epéndimo secreta Noggin, un antagonista de la proteína morfogenética



ósea 4 (BMP-4), la cual favorece el linaje neuronal a expensas de la producción de glía<sup>10</sup>. Por otra parte, las proteínas Slit-1 y Slit-2, presentes en el LCR, son producidas por los plexos coroideos<sup>24,25</sup> y parecen ser las principales direccionadoras de la migración cefalocaudal de los neuroblastos subventriculares<sup>22</sup>.

El movimiento ciliar favorece no sólo el movimiento del LCR, sino también el depósito de Slits a lo largo de la pared ventricular, lo cual genera un gradiente de concentración que orienta la migración celular<sup>22</sup>. La carencia o inmovilidad ciliar altera el gradiente de proteínas intraventriculares. Por lo tanto, la migración neuronal, pero no la proliferación de neuroblastos<sup>26</sup>, se ve dramáticamente afectada en ausencia de células endimarias o de sus cilios<sup>22</sup>. Dado que la inmovilidad ciliar condiciona simultáneamente hidrocefalia, debido a la interrupción del flujo intraventricular del LCR<sup>13-15</sup>, en este estudio se analizó el efecto de la hidrocefalia sobre el fenómeno migratorio. Los presentes hallazgos indican que la hidrocefalia por sí misma no modifica la migración neuronal, lo cual sugiere que el movimiento ciliar y el gradiente de proteínas resultante son los principales controladores del direccionamiento de neuroblastos en el parénquima cerebral. Existen algunos reportes que señalan que la hidrocefalia inducida con neuramidasa, derivada de la toxina del *Clostridium perfringens* que destruye el epéndimo, es capaz de incrementar la proliferación de los progenitores neurales subventriculares<sup>26</sup>. No obstante, nuestros hallazgos indican que la proliferación de progenitores neurales subventriculares no se modifica por efecto de la hidrocefalia. Esta aparente discrepancia pudiera deberse al tipo de modelo implementado y al tipo de marcadores utilizados en cada estudio. En el presente estudio se cuantificó el número de células que expresaban Ki67, un marcador de proliferación ampliamente utilizado en tejido neural<sup>27</sup>, y la cuantificación se efectuó en los límites anatómico-histológicos del nicho germinal subventricular<sup>28</sup>. La combinación de estas estrategias ofrece un análisis más general de todo el nicho germinativo.

Por otra parte, el presente modelo tiene dos ventajas primordiales: en primer lugar, induce hidrocefalia pura sin la necesidad de inducir mutaciones genéticas que afectan el movimiento ciliar o destruyen la capa de células endimarias, y, en segundo lugar, al producirse un efecto de «tipo válvula» en el antro del AS se evita bloquear bruscamente el flujo de LCR, lo cual evita la compresión brusca del tejido cerebral, que comprometería la vida del individuo experimental. Una limitante del presente estudio radica en el tiempo de

obstrucción analizado, por lo cual, en futuros estudios, sería interesante analizar tiempos de obstrucción más prolongados y con ello establecer si obstrucciones crónicas condicionan cambios adicionales en la citoarquitectura o proliferación celular de la ZSV. Otros interrogantes permanecen sin dilucidar, tales como determinar si el incremento del LCR modifica la integración y/o la maduración de los neuroblastos dentro del bulbo olfatorio. Igualmente se desconoce si la oligodendrogenesis subventricular se modificaría por efecto de la hidrocefalia. Por lo tanto, otros estudios son necesarios para responder tales preguntas.

En conclusión, el modelo de hidrocefalia obstructiva es bien tolerado y constituye una herramienta valiosa para el estudio de los progenitores subventriculares multipotenciales. Los hallazgos del presente estudio sugieren que la hidrocefalia subcrónica por sí misma no modifica la tasa de proliferación ni el patrón de migración de los neuroblastos subventriculares del ratón adulto.

## Agradecimientos

Este trabajo fue financiado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) a través del Fondo de Apoyo para la Ciencia Básica (CB-2008-101476) y *The National Institute of Health and the National Institute of Neurological Disorders and Stroke* (NIH/NINDS; R01 NS070024-02).

## Bibliografía

1. Morshead CM, Reynolds BA, Craig CG, et al. Neural stem cells in the adult mammalian forebrain: A relatively quiescent subpopulation of subependymal cells. *Neuron*. 1994;13:1071-82.
2. Lois C, Álvarez-Buylla A. Proliferating subventricular zone cells in the adult mammalian forebrain can differentiate into neurons and glia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;90:2074-7.
3. Álvarez-Palazuelos LE, Robles-Cervantes MS, Castillo-Velázquez G, et al. Regulation of neural stem cell in the human SVZ by trophic and morphogenic factors. *Curr Signal Transduct Ther*. 2011;6:320-6.
4. Lois C, Álvarez-Buylla A. Long-distance neuronal migration in the adult mammalian brain. *Science*. 1994;264:1145-8.
5. Menn B, García-Verdugo JM, Yaschine C, González-Pérez O, Rowitch D, Álvarez-Buylla A. Origin of oligodendrocytes in the subventricular zone of the adult brain. *J Neurosci*. 2006;26:7907-18.
6. González-Pérez O, Romero-Rodríguez R, Soriano-Navarro M, García-Verdugo JM, Álvarez-Buylla A. Epidermal growth factor induces the progeny of subventricular zone type B cells to migrate and differentiate into oligodendrocytes. *Stem Cells*. 2009;27:2032-43.
7. Mirzadeh Z, Merkle FT, Soriano-Navarro M, García-Verdugo JM, Álvarez-Buylla A. Neural stem cells confer unique pinwheel architecture to the ventricular surface in neurogenic regions of the adult brain. *Cell Stem Cell*. 2008;3:265-78.
8. González-Pérez O, Álvarez-Buylla A. Oligodendrogenesis in the subventricular zone and the role of epidermal growth factor. *Brain Res Rev*. 2011;67:147-56.
9. González-Pérez O, Quinones-Hinojosa A. Dose-dependent effect of EGF on migration and differentiation of adult subventricular zone astrocytes. *Glia*. 2010;58:975-83.
10. Lim DA, Tramontin AD, Trevejo JM, Herrera DG, García-Verdugo JM, Álvarez-Buylla A. Noggin antagonizes BMP signaling to create a niche for adult neurogenesis. *Neuron*. 2000; 28:713-26.

11. Mirzadeh Z, Han YG, Soriano-Navarro M, García-Verdugo JM, Álvarez-Buylla A. Cilia organize ependymal planar polarity. *J Neurosci*. 2010;30:2600-10.
12. Torres-Corzo J, Vecchia RR, Rangel-Castilla L. [Observation of the ventricular system and subarachnoid space in the skull base by flexible neuroendoscopy: normal structures]. *Gac Med Mex*. 2005;141:165-8.
13. al-Shroof M, Karnik AM, Karnik AA, Longshore J, Sliman NA, Khan FA. Ciliary dyskinesia associated with hydrocephalus and mental retardation in a Jordanian family. *Mayo Clin Proc*. 2001;76:1219-24.
14. Afzelius BA. Cilia-related diseases. *J Pathol*. 2004;204:470-7.
15. Jabourian Z, Lublin FD, Adler A, Gonzales C, Northrup B, Zwillenberg D. Hydrocephalus in Kartagener's syndrome. *Ear Nose Throat J*. 1986;65:468-72.
16. Vélez-Domínguez LC. [Neuronal migration disorders]. *Gac Med Mex*. 1998;134:207-15.
17. Torikata C, Kijimoto C, Koto M. Ultrastructure of respiratory cilia of WIC-Hyd male rats. An animal model for human immotile cilia syndrome. *Am J Pathol*. 1991;138:341-7.
18. Ibanez-Tallon I, Pagenstecher A, Fliegauf M, et al. Dysfunction of axonemal dynein heavy chain Mdnah5 inhibits ependymal flow and reveals a novel mechanism for hydrocephalus formation. *Hum Mol Genet*. 2004;13:2133-41.
19. Chen J, Knowles HJ, Hebert JL, Hackett BP. Mutation of the mouse hepatocyte nuclear factor/forkhead homologue 4 gene results in an absence of cilia and random left-right asymmetry. *J Clin Invest*. 1998;102:1077-82.
20. Sapiro R, Kostetskii I, Olds-Clarke P, Gerton GL, Radice GL, Strauss IJ. Male infertility, impaired sperm motility, and hydrocephalus in mice deficient in sperm-associated antigen 6. *Mol Cell Biol*. 2002;22:6298-305.
21. Banizs B, Pike MM, Millican CL, et al. Dysfunctional cilia lead to altered ependyma and choroid plexus function, and result in the formation of hydrocephalus. *Development*. 2005;132:5329-39.
22. Sawamoto K, Wichterle H, González-Pérez O, et al. New neurons follow the flow of cerebrospinal fluid in the adult brain. *Science*. 2006;311:629-32.
23. Paxinos G, Franklin KBJ. *The mouse brain in stereotaxic coordinates*. San Diego, CA: Academic Press; 2001.
24. Wu W, Wong K, Chen J, et al. Directional guidance of neuronal migration in the olfactory system by the protein Slit. *Nature*. 1999;400:331-6.
25. Nguyen-Ba-Charvet KT, Picard-Riera N, Tessier-Lavigne M, Baron-Van Evercooren A, Sotelo C, Chedotal A. Multiple roles for slits in the control of cell migration in the rostral migratory stream. *J Neurosci*. 2004;24:1497-506.
26. Del Carmen Gómez-Roldán M, Pérez-Martín M, Capilla-González V, et al. Neuroblast proliferation on the surface of the adult rat striatal wall after focal ependymal loss by intracerebroventricular injection of neuraminidase. *J Comp Neurol*. 2008;507:1571-87.
27. Torp SH. Diagnostic and prognostic role of Ki67 immunostaining in human astrocytomas using four different antibodies. *Clin Neuropathol*. 2002;21:252-7.
28. Doetsch F, García-Verdugo JM, Álvarez-Buylla A. Cellular composition and three-dimensional organization of the subventricular germinal zone in the adult mammalian brain. *J Neurosci*. 1997;17:5046-61.

# Prevalencia del síndrome metabólico (SM) en pacientes con diabetes mellitus de tipo 1 (DM1)

Aldo Ferreira Hermosillo, Guadalupe Vargas Ortega, Baldomero González Virla, Moisés Mercado Atri y Mario Molina Ayala\*

Servicio de Endocrinología y Unidad de Endocrinología Experimental, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), México, D.F.

## Resumen

**Introducción:** La asociación entre DM1 y SM se ha denominado «doble diabetes». La prevalencia de hipertensión, dislipidemia y obesidad central, así como la presencia de complicaciones macrovasculares se han incrementado en los pacientes con DM1 independientemente del control glucémico. **Objetivo:** Determinar la prevalencia del SM en pacientes con DM1. **Métodos:** Se realizó un estudio transversal descriptivo de las características clínicas de los pacientes con DM1. Se determinaron parámetros bioquímicos y antropométricos, y se evaluó la presencia de hipertensión arterial (HTA), dislipidemias y obesidad central. Se definió SM utilizando los criterios de la American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute (AHA/NHLBI) y de la National Cholesterol Education Program: Adult Treatment Panel III (NCEP:ATPIII). **Resultados:** Se evaluaron 130 pacientes (66% mujeres) con una mediana de edad de 29.5 años (rango intercuartílico [RI]: 22-36) y un tiempo de evolución de la DM1 de 12 años (RI: 7-17). El 47% tenían dislipidemia, el 23% padecían hipoalfalipoproteinemia, el 11%, hipertrigliceridemia aislada y el 13%, ambas enfermedades. El 64% de los pacientes tuvieron colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) elevado y el 21% fueron hipertensos. De acuerdo con la clasificación de la AHA/NHLBI, el 37.5 y el 14% de los pacientes tuvieron SM utilizando tres o cuatro criterios respectivamente. En el caso de la NCEP:ATPIII, el 25 y el 11.5% tuvieron SM con tres o cuatro criterios diagnósticos. Los pacientes con DM1 más SM tuvieron significativamente mayor edad, peso, índice de masa corporal (IMC) y perímetro de cintura en comparación con el grupo sin SM. **Conclusión:** La presencia de SM en pacientes con DM1 es evidente en nuestro estudio, no existiendo diferencias en las concentraciones de hemoglobina glucosilada ni en las dosis de insulina utilizadas en los grupos con y sin SM.

**PALABRAS CLAVE:** Diabetes mellitus de tipo 1. Síndrome metabólico. Doble diabetes.

## Abstract

**Background:** Double diabetes is the association between type 1 diabetes mellitus (DM1) and metabolic syndrome (MS). The prevalence of hypertension, dyslipidemia, central obesity and macrovascular complications has increased in DM1 patients, regardless glycemic control. **Objective:** To determine the prevalence of MS in patients with DM1. **Methods:** We performed a descriptive cross-sectional study of clinical characteristics of DM1 patients. Biochemical and anthropometric parameters were determined and the presence of hypertension, dyslipidemia and central obesity were assessed. MS was defined according to American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute (AHA/NHLBI) and National Cholesterol Education Program: Adult Treatment Panel III (NCEP:ATPIII) criteria. **Results:** For this study 130 patients were evaluated (66% women) with a median age of 29.5 years (interquartile range [RI]: 22-36) and disease evolution of 12 years (RI: 7-17). 47% had dyslipidemia, 23% hypoalphalipoproteinemia and 13% both pathologies. Additionally 64% had high level of low-density lipoprotein cholesterol (C-LDL) and 21% had hypertension. According to AHA/NHLBI criteria, 37.5% (with three parameters) and 14% (more than three parameters)

### Correspondencia:

\*Mario Molina Ayala

Cuauhtémoc, 330

Col. Doctores, C.P. 06720, México, D.F.

E-mail: mmol\_17@yahoo.com.mx

Fecha de recepción en versión modificada: 10-09-2011

Fecha de aceptación: 14-04-2012

of patients were estimated to have MS. On the other hand, using NCEP:ATPIII criteria 25% (three parameters) and 11.5% (more than three parameters) had MS. Patients with DM1 and MS were older, heavier and had greater body mass index (BMI) and waist circumference. **Conclusion:** The presence of MS in patients with DM1 is evident in our study. There are no differences in glycosylated hemoglobin or insulin doses between groups with and without MS.

**KEY WORDS:** Type 1 diabetes mellitus. Metabolic syndrome. Double diabetes.

## Introducción

El 10% de los pacientes con diabetes *mellitus* de tipo 1 (DM1) y su incidencia global se ha incrementado aproximadamente un 3% por año en menores de cinco años<sup>1</sup>. La DM1 es una enfermedad autoinmune en la cual las células  $\beta$  del páncreas son destruidas ocasionando incapacidad para mantener las concentraciones séricas de insulina adecuadas en respuesta a la ingestión de nutrientes<sup>2</sup>.

El SM se ha transformado en una entidad nosológica con graves consecuencias cardiovasculares. Para su definición existen diferentes criterios clínicos y bioquímicos, como los de la NCEP:ATPIII<sup>3</sup>, la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>4</sup> o la AHA/NHLBI<sup>5</sup>. Se han observado diversos componentes del SM en pacientes con DM1 y algunos autores refieren que «los pacientes con DM1 no están exentos de desarrollar resistencia a la insulina»<sup>6,7</sup>. Teupe, et al. acuñaron en 1991 el término «doble diabetes» y recientemente se le ha llamado diabetes *mellitus* de tipo 3 (DM3)<sup>8</sup>. Algunos factores de riesgo asociados al desarrollo de doble diabetes son: los antecedentes heredofamiliares de diabetes *mellitus* de tipo 2 (DM2), el aumento del IMC, la distribución central de la grasa corporal, el mayor requerimiento de insulina basal, un patrón de dislipidemia de hipoalfoipoproteinemia e hipertrigliceridemia, una edad mayor, el tiempo de diagnóstico y el tabaquismo<sup>9-11</sup>. Existen diversos estudios que se han enfocado a conocer la prevalencia del SM en los pacientes con DM1, la cual varía debido a los diferentes criterios diagnósticos utilizados. El objetivo de este estudio fue describir las características clínicas y bioquímicas de los pacientes con DM1 e identificar la prevalencia del SM y los factores de riesgo cardiovascular en esta población.

## Pacientes y métodos

El Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI cuenta con una clínica en donde se atiende a 300 pacientes con DM1, los cuales son seguidos de forma regular trimestralmente a través de la

evaluación clínica y bioquímica de la enfermedad. Los pacientes reciben una atención multidisciplinaria que incluye nutriólogo, endocrinólogo, nefrólogo y oftalmólogo. Se incluyeron en el estudio 130 pacientes que reunieron los siguientes criterios de inclusión: pacientes de ambos sexos, con edad mayor de 16 años, con seguimiento regular en la consulta externa (al menos tres visitas anuales en los últimos dos años), sin antecedentes de infecciones en los últimos tres meses antes de la evaluación y con la misma dosis de insulina al menos en las últimas ocho semanas antes del estudio. Se excluyeron los pacientes con evaluaciones bioquímicas incompletas, incumplimiento de las citas programadas, falta de adherencia al tratamiento médico y al plan de alimentación, así como los pacientes con diagnóstico de dislipidemias primarias. Todos los pacientes recibieron tratamiento con fibratos, estatinas y antihipertensivos (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueadores de los receptores de angiotensina II), cuando estuvo indicado. Se registraron los antecedentes heredofamiliares de DM2 (familiares de primer grado) y personales no patológicos como dieta, ejercicio y toxicomanías. Se determinó la presencia de hipertensión arterial sistémica (HAS), dislipidemia y complicaciones microvasculares. Se tomaron medidas antropométricas tales como peso, talla, cintura e IMC, y parámetros bioquímicos: glucosa, triglicéridos (TAG), colesterol total (CT), colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (C-HDL), C-LDL, concentraciones de hemoglobina glucosilada A1c (HbA1c) y depuración de creatinina (DCr) en orina de 24 h.

Para las determinaciones séricas se recolectaron 6 ml de sangre en tubos BD Vacutainer (BD Franklin Lakes, New Jersey, EE.UU.) y se centrifugaron a 3,150 x g durante 15 min con una centrífuga Allegra X-22 (Beckman Coulter Inc, EE.UU.) para obtener el suero, el cual fue analizado mediante un *kit* para glucosa, CT, C-HDL y TAG de la marca COBAS (2010 Roche Diagnostics, Indianapolis, EE.UU.) por técnica de fotocolimetría mediante espectrofotómetro Roche Modular P800 (2010 Roche Diagnostics, Indianapolis, EE.UU.). Para la determinación de C-HDL, las muestras fueron tratadas mediante enzimas modificadas por polietilenglicol y

sulfato de dextrano, y fueron analizadas mediante fotocolorimetría con la misma técnica. La determinación de HbA1c se realizó mediante inmunoanálisis con inhibición turbidimétrica, utilizando un *kit* de la marca COBAS (2010 Roche Diagnostics, Indianapolis, EE.UU.). La concentración de C-LDL se obtuvo mediante la fórmula de Friedewald, de la siguiente manera: C-LDL (mg/dl) = CT mg/dl - (C-HDL mg/dl + TAG mg/dl/5), siempre y cuando la concentración de TAG no excediera los 400 mg/dl<sup>12</sup>.

Las variables antropométricas fueron medidas por la misma persona, utilizando la misma balanza calibrada para el registro del peso, con un estadiómetro integrado para la determinación de la talla. El perímetro de cintura se determinó en el punto medio entre el borde inferior de la última costilla y el borde superior de la espina iliaca anterosuperior. La evaluación de las complicaciones crónicas se realizó con la escala de *The San Antonio Convention* para neuropatía<sup>13</sup>, *The National Kidney Foundation Disease Outcomes Quality Initiative* (NKF-KDOQI) para evaluar nefropatía<sup>14</sup> e *International Classification of Diabetic Retinopathy* para la retinopatía<sup>15</sup>. Para definir SM se utilizaron dos clasificaciones. La primera fue la clasificación de la AHA/NHLBI, la cual considera tres de los siguientes criterios: perímetro de cintura mayor de 90 cm en hombres y mayor de 80 cm en mujeres, tensión arterial (TA) mayor de 130/85 mmHg, TAG mayores a 150 mg/dl, C-HDL menor de 40 mg/dl en hombres y menor de 50 mg/dl en mujeres y glucosa mayor de 100 mg/dl en ayuno. La segunda clasificación utilizada fue la NCEP:ATPIII, la cual considera tres o más de los siguientes criterios: perímetro de cintura mayor de 102 en hombres y mayor de 88 en mujeres, TA mayor de 130/85 mmHg, TAG mayores a 150 mg/dl, C-HDL menor de 40 mg/dl en hombres y menor de 50 mg/dl en mujeres y glucosa en ayuno mayor de 100 mg/dl. El estudio fue aprobado por nuestro Comité Local de Ética y todos los pacientes firmaron un consentimiento informado.

### Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se describen con media  $\pm$  desviación estándar (DE) o medianas y RI de acuerdo con su distribución. Para las variables cualitativas se utilizaron proporciones (frecuencias esperadas, prevalencias). Para establecer las asociaciones entre las variables cuantitativas continuas se utilizó la prueba *t* de Student, la prueba de U de Mann-Whitney o Wilcoxon y para las variables cualitativas se utilizó la prueba de  $\chi^2$  o Fisher, de acuerdo con el valor esperado

en las casillas. Para establecer la asociación estadísticamente significativa, se consideró un valor de  $p < 0.05$ . Se utilizó el paquete estadístico SPSS Statistics versión 17 y STATA versión 11.

### Resultados

Se incluyeron 130 pacientes en el estudio, de los cuales 86 (66%) correspondieron al género femenino. La mediana de edad fue de 29.5 años (RI: 22-36 años), la de peso, de 63 kg (RI: 55-71), la del tiempo de evolución de la diabetes, de 12 años (RI: 7-17), la media de talla fue de  $1.61 \pm 0.08$  m y la mediana de IMC, de 24 kg/m<sup>2</sup> (RI: 21.7-26.6). La media del perímetro de cintura fue de  $83.8 \pm 10.5$  cm. El resto de parámetros bioquímicos se muestran en la tabla 1.

El 67% de los pacientes siguieron un régimen dietético para diabético supervisado por un nutriólogo certificado; el 60% realizaron ejercicio de manera regular (actividad física fuera de sus actividades habituales, al menos tres veces por semana, durante más de 30 min) y el 24% de los pacientes fumaron por lo menos un cigarrillo al día. El 46% refirió familiares de primer grado con DM2.

En cuanto al uso de insulina, el 52% de los pacientes utilizaban insulina intermedia humana (NPH), el 44%, insulina glargina y el 2%, bomba de infusión de insulina con una dosis promedio de  $40.6 \pm 13$  unidades/día (0.64 U/kg/día). El 90% de los pacientes requirieron insulina preprandial (57% lispro y 29% rápida). El 23% de los pacientes presentaron hipoalbuminemia, el 11%, hipertrigliceridemia aislada y el 13% tenían ambas alteraciones. El 64% de los pacientes presentaron C-LDL elevado y la prevalencia de HAS fue del 21%. De acuerdo con la clasificación de la AHA/NHLBI, la prevalencia de SM fue del 37% utilizando tres criterios y del 14.5% utilizando más de tres criterios. De acuerdo con los criterios de la NCEP:ATPIII, la prevalencia fue del 25% con tres criterios y del 11.5% con más de tres criterios.

Con respecto a las complicaciones microvasculares, el 56% tuvieron nefropatía diabética; el 6%, KDOQI 1; el 24%, KDOQI 2; el 18%, KDOQI 3; el 3%, KDOQI 4, y el 5% en estadios terminales (KDOQI 5). El 39% de los pacientes presentaron retinopatía, el 26% de tipo proliferativa y el 13% no proliferativa. El 17% de los pacientes tuvieron neuropatía diabética.

La prevalencia de HAS, hipoalbuminemia e hipertrigliceridemia fue significativamente mayor en los pacientes con SM utilizando ambos criterios (AHA/NHLBI y NCEP:ATPIII) en comparación con los pacientes sin SM.



Tabla 1. Características basales de los pacientes (n = 130)

	Total	Hombres	Mujeres
Edad, años (mediana, RI)	29.5 (22-36)	27 (20.2-33.7)	30.5 (22.7-36)
Género, femenino (n) %	(86) 66%	(44) 34%	(86) 66%
IMC, kg/m <sup>2</sup> (mediana, RI)	24 (21.7-26.6)	24 (20.85-26.1)	24.2 (22.1-26.7)
Cintura, cm (media ± DE)	83.8 ± 10.5	86.5 ± 10	82.4 ± 10.5
Glucosa, mg/dl (mediana, RI)	145 (87.7-225.2)	145.5 (92.5-234.2)	145.5 (86.2-225.2)
Colesterol, mg/dl (mediana, RI)	187.5 (102-617)	178 (156.2-201.5)	194.5 (159.2-220.2)
TAG, mg/dl (mediana, RI)	101 (24-1,652)	107.5 (78.2-139)	92 (67-155.5)
C-HDL, mg/dl (mediana, RI)	52 (42-61.2)	47 (31-87)	54.5 (25-101)
C-LDL, mg/dl (mediana, RI)	110.5 (90-133)	107 (90-125)	112 (90-139)
Hemoglobina glucosilada, % (mediana, RI)	8.7 (7.8-10.2)	8.5 (7.4-10.7)	8.8 (7.92-10.1)
<b>Tratamiento con insulina</b>			
<b>Basal</b>			
NPH (n) %		(68) 52%	
Glargina (n) %		(59) 45%	
Bomba de infusión de insulina (n) %		(3) 2%	
<b>Preprandial</b>			
Lispro (n)%		(74) 57%	
Rápida (n)%		(38) 29%	
Ambas (n)%		(5) 4%	

Los pacientes con SM tuvieron mayor prevalencia de los diferentes estadios de retinopatía diabética. Otros factores como el estilo de vida sedentario, la dieta y los antecedentes heredofamiliares, así como la prevalencia de complicaciones como neuropatía y nefropatía diabética, no fueron diferentes entre ambas poblaciones (Tablas 2 y 3). Al utilizar cuatro factores de la AHA/NHLBI se encontró que existió mayor prevalencia de tabaquismo en los pacientes con SM (42 vs 21%;  $p = 0.05$ ); de igual forma, la prevalencia de C-LDL elevado fue significativamente mayor en los pacientes con SM (86 vs 60%;  $p = 0.04$ ) (Tabla 3).

Al comparar algunas variables clínicas y metabólicas implicadas en el desarrollo de la doble diabetes se encontró que los pacientes con SM son pacientes con mayor edad, IMC y perímetro de cintura tanto por tres o más de tres criterios en ambas clasificaciones. Se observaron mayores concentraciones de CT, C-LDL, TAG en los pacientes con SM y menores

concentraciones de C-HDL en comparación con el grupo sin SM (Tablas 4 y 5). Los pacientes con SM tuvieron mayor peso en comparación con aquellos sin SM utilizando tres o más criterios de la AHA/NHLBI (Tabla 4) y más de tres criterios de la NCEP:ATPIII (72.5 vs 61.5 kg;  $p = 0.004$ ).

## Discusión

Existe evidencia de que los diferentes elementos que constituyen el SM comparten en su fisiopatología la resistencia a la insulina; esta condición ha sido poco estudiada en pacientes con DM1<sup>16</sup>. El objetivo del estudio fue caracterizar nuestra población de pacientes con DM1 e identificar la prevalencia del SM. Al respecto encontramos que el 23% de los pacientes tuvieron hipoalfalipoproteinemia y el 11%, hipertrigliceridemia, similar a lo encontrado por Baez, et al. (25% para ambas dislipidemias)<sup>17</sup>, no así con lo reportado por

**Tabla 2. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en pacientes con SM utilizando los criterios de la AHA/NHLBI**

Característica	SM: AHA/NHLBI					
	3 factores	Sin SM	p*	4 factores	Sin SM	p*
HTA	42%	7%	0.0001	73%	11%	0.0001
C-HDL bajo	68%	16%	0.0001	78%	28%	0.0001
Hipertrigliceridemia	68%	16%	0.0001	84%	13%	0.0001
Retinopatía proliferativa	42%	16%	0.0001	52%	21%	0.0001
Retinopatía no proliferativa	20%	8%	0.0001	26%	10%	0.0001
Sin retinopatía	38%	75%	0.0001	21%	67%	0.0001
Neuropatía	16%	17%	NS	26%	15%	NS
Tabaquismo	30%	20%	NS	42%	21%	0.05
Sedentarismo	42%	36%	NS	37%	47%	NS
Dieta	61%	71%	NS	72%	66%	NS
Antecedentes heredofamiliares	48%	44%	NS	36%	47%	NS

\*Utilizando prueba de  $\chi^2$  o exacta de Fisher.  
NS: no significativo.

Chillarón, et al. (16.9% de hipoalfalipoproteinemia y 6% de hipertrigliceridemia)<sup>18</sup> y Clausen, et al. (6% de hipertrigliceridemia)<sup>19</sup>. Un 21% de los pacientes con DM1 tuvieron HAS, cifra que concuerda con los estudios

de Baez (23%) y difiere con los estudios de Chillarón, et al. (36.3%) y Clausen, et al. (41%)<sup>17-19</sup>. Con la clasificación de la AHA/NHLBI, el 37.5% de los pacientes tuvieron SM utilizando tres criterios y el 14.5% al utilizar

**Tabla 3. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en pacientes con SM utilizando los criterios de la NCEP:ATPIII**

Característica	SM: NCEP:ATPIII					
	3 factores	Sin SM	p*	4 factores	Sin SM	p*
HTA	54%	9%	0.0001	73%	13%	0.0001
C-HDL bajo	75%	22%	0.0001	80%	30%	0.0001
Hipertrigliceridemia	75%	6%	0.0001	93%	14%	0.0001
C-LDL alto	66%	62%	NS	86%	60%	0.042
Retinopatía proliferativa	45%	20%	0.0001	60%	21%	0.0001
Retinopatía no proliferativa	24%	9%	0.0001	20%	12%	0.0001
Sin retinopatía	30%	71%	0.0001	20%	66%	0.0001
Neuropatía	21%	15%	NS	26%	15%	NS
Tabaquismo	30%	22%	NS	40%	22%	NS
Sedentarismo	35%	40%	NS	53%	36%	NS
Dieta	60%	70%	NS	71%	66%	NS
Antecedentes Heredofamiliares	45%	46%	NS	40%	46%	NS

\*Utilizando prueba de  $\chi^2$  o exacta de Fisher.  
NS: no significativo.

Tabla 4. Comparación clínica y bioquímica de los pacientes con y sin SM utilizando tres o cuatro criterios de AHA/NHLBI\*

Parámetro	SM: AHA/NHLBI					
	3 factores	Sin SM	P	4 factores	Sin SM	p
HbA1c (%)	9.3 (2.9-15)	8.6 (6.1-13.94)	NS	9.3 (2.9-13.4)	8.6 (6.1-15.3)	NS
Glucosa (mg/dl)	139.5 (108-617)	148 (21-493)	NS	148 (48-347)	145 (21-493)	NS
CT (mg/dl)	207 (108-617)	178 (102-279)	0.003 <sup>†</sup>	232 (139-350)	183 (102-617)	< 0.01 <sup>†</sup>
C-HDL (mg/dl)	45.5 (25-101)	54 (31-95)	< 0.01 <sup>†</sup>	43 (30-101)	53 (25-95)	0.030 <sup>†</sup>
C-LDL (mg/dl)	113 (49-239)	108 (41-197)	NS	131 (77-239)	108 (41-197)	0.009
TAG (mg/dl)	169.5 (51-1,652)	79 (24-164)	< 0.01 <sup>†</sup>	221 (65-1,652)	91 (24-1,087)	< 0.01 <sup>†</sup>
Edad (años)	34.5 (17-68)	25.5 (16-65)	< 0.01 <sup>†</sup>	36 (22-68)	27 (16-65)	< 0.01 <sup>†</sup>
Peso (kg)	64 (43-106)	60.1 (38.7-104.5)	0.01 <sup>†</sup>	68.5 (51-106)	62 (38.7-104.5)	0.01 <sup>†</sup>
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24.6 (17.9-35.4)	23 (18.2-38)	0.004 <sup>†</sup>	27.6 (20.4-35.4)	23.6 (17.9-38)	< 0.01 <sup>†</sup>
Cintura (cm)	88.6 ± 10.1	80.4 ± 9.3	< 0.01 <sup>‡</sup>	93 ± 11.4	82 ± 9.2	0.001 <sup>‡</sup>

\*Los resultados se reportan como X ± DE o mediana y RI.

<sup>†</sup>Prueba de U de Mann-Whitney.<sup>‡</sup>Prueba t de Student.

NS: no significativo.

más de tres criterios. Al utilizar tres de los criterios de la NCEP:ATPIII, el 25% de los pacientes presentaron SM y el 11.5% lo tuvieron con más de tres criterios. Lo anterior concuerda con la prevalencia de SM referida en estudios como el del *Metascreen Writing Committee*, en donde se encontró una prevalencia del 24.5%<sup>20</sup>, y con el *Pittsburg*

*Epidemiology of Diabetes Complications Study*, en donde se encontró una prevalencia del 12% utilizando la clasificación de la NCEP:ATPIII<sup>21</sup>, y difiere con la prevalencia encontrada por Chillarón, et al. del 31.9%<sup>18</sup>.

Al comparar la prevalencia de HAS, hipertrigliceridemia e hipoalfalipoproteinemia en los pacientes con

Tabla 5. Comparación clínica y bioquímica de los pacientes con y sin SM utilizando tres o cuatro criterios de la NCEP:ATPIII\*

Parámetro	SM: NCEP:ATPIII					
	3 factores	Sin SM	p	4 factores	Sin SM	p
HbA1c (%)	9.3 (2.9-14.8)	8.6 (6.1-15.3)	NS	9.3 (5.6-13.4)	8.6 (2.9-15.3)	NS
Glucosa (mg/dl)	148 (23-493)	145 (21-493)	NS	150 (48-347)	140 (21-493)	NS
CT (mg/dl)	213 (135-617)	183 (102-290)	0.001 <sup>†</sup>	245 (154-350)	184 (102-617)	< 0.01 <sup>†</sup>
C-HDL (mg/dl)	44 (25-101)	54 (31-95)	< 0.01 <sup>†</sup>	43 (30-101)	53 (25-95)	0.053 <sup>†</sup>
C-LDL (mg/dl)	124 (55-239)	108 (41-197)	0.001 <sup>†</sup>	138 (77-239)	108 (41-197)	0.005 <sup>†</sup>
TAG (mg/dl)	209 (56-1,652)	83 (24-268)	< 0.01 <sup>†</sup>	221 (134-1,652)	92 (24-1,087)	< 0.01 <sup>†</sup>
Edad (años)	35 (19-68)	26 (16-65)	< 0.01 <sup>†</sup>	36 (25-68)	27 (16-65)	0.001 <sup>†</sup>
Peso (kg)	64.3 (43-106)	62.5 (38.7-104.5)	NS	72.5 (51-106)	61.5 (38.7-104.5)	0.004 <sup>†</sup>
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25.6 (17.9-35.4)	23.5 (18.2-38)	0.006 <sup>†</sup>	29 (20.4-25.4)	23.7 (17.9-38)	< 0.01 <sup>†</sup>
Cintura (cm)	89.9 ± 11.9	81.7 ± 9	0.002 <sup>‡</sup>	94.5 ± 12	82.2 ± 9.2	0.002 <sup>‡</sup>

\*Los resultados se reportan como X ± DE o mediana y RI.

<sup>†</sup>Prueba de U de Mann-Whitney.<sup>‡</sup>Prueba t de Student.

NS: no significativo.

y sin SM, encontramos que el 42 y el 54% de los pacientes usando tres criterios de la AHA/NHLBI y de la NCEP:ATPIII eran hipertensos, cifra que se incrementó hasta en un 73% utilizando cuatro criterios de ambas clasificaciones. Dichas cifras concuerdan con lo encontrado por Chillarón, et al.<sup>18</sup>, que utilizaron los criterios de la NCEP:ATPIII (72%), y difieren con lo reportado por Momesso, et al., que utilizaron los criterios de la OMS (65%)<sup>22</sup>. Se encontró que el 68-78% de nuestros pacientes con SM tenían hipoalfalipoproteinemia utilizando los criterios de la AHA/NHLBI y utilizando los criterios de NCEP:ATPIII hasta un 80%, cifra que de nuevo concuerda con lo encontrado en la población española (93%)<sup>18</sup>. Por otra parte, la prevalencia de hipertrigliceridemia en pacientes con SM (68-84% utilizando tres y cuatro criterios de la AHA/NHLBI y 75-93% utilizando los criterios de NCEP:ATPIII) fue mayor a lo referido en la literatura<sup>18,19</sup>. Se encontró que el promedio del perímetro de la cintura fue de 82.4 ± 10.5 cm, cifra que se encuentra por arriba del rango establecido por la *International Diabetes Federation* (IDF), que establece como punto de referencia un perímetro de 80 cm para mujeres y de 90 cm para hombres<sup>23</sup>. No hubo diferencia en la HbA1c en pacientes con y sin SM, y tampoco se encontraron diferencias significativas entre las dosis de insulina utilizadas en ambos grupos.

El estudio del SM en pacientes con DM1 es importante por el aumento de la prevalencia de enfermedades macrovasculares en esta población. Aunque no se conoce con exactitud el mecanismo mediante el cual la DM1 aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares; se ha difundido la teoría de la «ateroesclerosis acelerada» y, de hecho, se han encontrado diferencias en el grado de calcificación de la arteria coronaria en pacientes con y sin SM. Un estudio reciente publicado por Momesso, et al. correlacionó la presencia de SM y obesidad central con un incremento en el grosor del tejido adiposo epicárdico, una forma de tejido adiposo que se deposita alrededor del corazón y las arterias coronarias subepicárdicas, que se ha asociado con obesidad central y predice la enfermedad coronaria<sup>24</sup>.

Una limitación de nuestro estudio es que se trata de un estudio retrospectivo; sin embargo, es uno de los primeros realizados en la población mexicana que vincula la presencia de DM1 y SM, por lo que es necesario diseñar estudios prospectivos que evalúen la prevalencia y los factores pronósticos del SM y la enfermedad cardiovascular.

## Bibliografía

- Gillespie K. Type 1 diabetes: pathogenesis and prevention. *CMAJ*. 2006;175:165-70.
- Wherret DK, Daneman D. Prevention of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2009;38:777-90.
- Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation and treatment of high cholesterol. *JAMA*. 2001;285:2486-97.
- Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998;15:539-53.
- Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Circulation*. 2005;112:2735-52.
- DeFronzo RA, Hendler R, Simonson D. Insulin resistance is a prominent feature of insulin-dependent diabetes. *Diabetes*. 1982;31:795-801.
- DeFronzo RA, Simonson D, Ferrannini E. Hepatic and peripheral insulin resistance: a common feature of type 2 (noninsulin-dependent) and type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1982;23:313-9.
- Teupe B, Bergis K. Epidemiological evidence for «double diabetes». *Lancet*. 1991;337:361-2.
- Chillarón JJ, Goday A, Pedro-Botet J. Síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 1 y resistencia a la insulina. *MedClin (Barc)*. 2008;130:466-71.
- Arai K, Yokoyama H, Okuguchi F, et al. Association between Body Mass Index and core components of Metabolic Syndrome in 1486 patients with type 1 Diabetes Mellitus in Japan (JDDT13). *Endocr J*. 2008;55:1025-32.
- Rodrigues TC, Canani LH, Gross JL. Metabolic Syndrome, Insulin Resistance and Cardiovascular Disease in Type-1 Diabetes Mellitus. *Arq Bras Cardiol*. 2010;94:125-30.
- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18:499-502.
- Meijer JW, Bosma E, Lefrandt J, et al. Clinical diagnosis of diabetic polyneuropathy with the diabetic neuropathy symptom and diabetic neuropathy examination scores. *Diabetes Care*. 2003;26:697-701.
- K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Kidney Disease Outcome Quality Initiative*. *Am J Kidney Dis*. 2002;39:S1-266.
- Wilkinson CP, Ferris FL 3<sup>rd</sup>, Klein RE, et al. Proposed international clinic diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*. 2003;110(9):1677-82.
- Orchard TJ, Costacou T, Kretowski A, Nesto RW. Type 1 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Care*. 2006;29:2528-38.
- Báez MS, Novik V, Alegría F, Cardemil F, Riveros R, Boffill L. Síndrome metabólico en un grupo de pacientes diabéticos tipo 1. ¿Una nueva variedad de diabetes? *Rev Med Chile*. 2009;137:888-93.
- Chillarón JJ, Flores-Le-Roux JA, Goday A, et al. Metabolic Syndrome and Type-1 Diabetes Mellitus: Prevalence and Associated Factors. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:423-9.
- Clausen TD, Mathiesen ER, Hansen T, et al. Overweight and the metabolic syndrome in adult offspring of women with diet-treated gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:2464-70.
- The Metascreen Writing Committee. The metabolic Syndrome is a risk indicator of microvascular and macrovascular complications in Diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29:2701-7.
- Pambianco G, Costacou T, Orchard TJ. The prediction of major outcomes of type 1 diabetes: a 12 year prospective evaluation of three separate definitions of the metabolic syndrome, and their components and estimated glucose disposal rate: the Pittsburg Epidemiology of Diabetes Complications Study experience. *Diabetes Care*. 2007;30:1248-54.
- Momesso DP, Bussade I, Lima GA, Fonseca LP, Russo LA, Kupfer R. Body composition, metabolic syndrome and insulin resistance in type 1 diabetes mellitus. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2011;55:189-93.
- Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and complication risk in type 1 diabetes: «double diabetes» in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*. 2007;30:707-12.
- Momesso DP, Bussade I, Epifanio MA, Schettino CD, Russo LA, Kupfer R. Increased epicardial adipose tissue in type 1 diabetes is associated with central obesity and metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;91:47-53.

## Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en cirugía ortopédica de alto riesgo

Gilberto Eduardo Meza Reyes<sup>1</sup>, Ricardo Esquivel Gómez<sup>1</sup>, Antonio Martínez del Campo Sánchez<sup>1</sup>, Francisco Espinosa-Larrañaga<sup>1</sup>, Miguel Ángel Enrique Martínez Guzmán<sup>2</sup>, Rubén Torres González<sup>1</sup>, Juan Carlos de la Fuente Zuno<sup>1</sup>, Juan Vicente Méndez Huerta<sup>3</sup>, Enrique Villalobos Garduño<sup>4</sup>, José Cymet Ramírez<sup>4</sup>, Efrén Ibarra Hirales<sup>5</sup>, Efraín Díaz Borjón<sup>6</sup>, José Manuel Aguilera Zepeda<sup>7</sup>, Juan Francisco Valles Figueroa<sup>4</sup> y Abraham Majluf-Cruz<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social, México, D.F.; <sup>2</sup>Gobierno del Distrito Federal México, D.F.; <sup>3</sup>Hospital Trinidad, México, D.F.; <sup>4</sup>Colegio Mexicano de Ortopedia y Traumatología, México, D.F.; <sup>5</sup>Secretaría de la Defensa Nacional, México, D.F.; <sup>6</sup>Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México, D.F.; <sup>7</sup>Instituto Nacional de Rehabilitación, México, D.F.

### Resumen

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) es un problema de salud pública mundial con una incidencia anual de 1-2 casos/1,000 individuos en la población general y una mortalidad del 1-5%. La cirugía ortopédica es el principal factor de riesgo quirúrgico para ETV, predominantemente en los reemplazos articulares de cadera y rodilla y en pacientes politraumatizados, con daño grave en la columna vertebral o con fracturas grandes. Se define la trombopprofilaxis como la estrategia y acciones para disminuir el riesgo de ETV en cirugía ortopédica de alto riesgo. La ETV es prevenible con antitrombóticos. Al final de este trabajo se proponen recomendaciones trombopprofilácticas para la cirugía ortopédica de alto riesgo que se basan en los conceptos emitidos por especialistas en ortopedia y traumatología dedicados a la cirugía ortopédica de alto riesgo que trabajaron sobre la evidencia de ETV en este tipo de cirugía. Mediante un instrumento con 100 ítems se estableció la opinión de los participantes para construir las recomendaciones y consideraciones pertinentes. En conclusión, este documento hace una revisión del problema de la ETV en cirugía ortopédica de alto riesgo y describe la posición del Colegio Mexicano de Ortopedia y Traumatología respecto de esta entidad.

**PALABRAS CLAVE:** Enfermedad tromboembólica venosa. Tromboembolia pulmonar. Trombosis venosa profunda. Reemplazo total de cadera. Reemplazo total de rodilla. Cirugía ortopédica mayor.

### Abstract

Venous thromboembolism (VTE) is a worldwide public health problem, with an annual incidence of 1-2 cases/1,000 individuals in the general population and a 1-5% associated mortality. Orthopedic surgery is a major surgical risk factor for VTE, but the problem is more important for patients with hip and knee joint replacement, multiple traumatism, severe damage to the spine, or large fractures. Thromboprophylaxis is defined as the strategy and actions necessary to diminish the risk of VTE in high-risk orthopedic surgery. Antithrombotics may prevent VTE. At the end of this paper, we describe a proposal of thromboprophylaxis actions for patients requiring high-risk orthopedic surgery, based on the opinion of specialists in Orthopedics and Traumatology who work with high-risk orthopedic surgery patients. A search for evidence about this kind of surgery was performed and a 100-item inquiring instrument was done in order to know the opinions of the participants. Then, recommendations and considerations were built. In conclusion, this document reviews the problem of VTE in high-risk orthopedic surgery patients and describes the position of the Colegio Mexicano de Ortopedia y Traumatología related to VTE prevention in this setting.

**KEY WORDS:** Venous thromboembolism. Pulmonary embolism. Deep vein thrombosis. Total hip replacement. Total knee replacement. Major orthopedic surgery.

### Correspondencia:

\*Abraham Majluf Cruz  
Apartado Postal 12-1100, México 12  
México, D.F.  
E-mail: amajlufc@gmail.com

Fecha de recepción en versión modificada: 11-11-2011  
Fecha de aceptación: 12-12-2011

## **Enfermedad tromboembólica venosa: un problema de salud grave**

La medicina actual es cada vez más agresiva e invasiva y las sociedades humanas envejecen. A diferencia de la trombofilia primaria, la cual no tiene mayor importancia epidemiológica en la trombosis arterial o venosa, la trombofilia adquirida se reconoce cada vez más asociada a la ETV en todo el mundo<sup>1-4</sup>. Enfermedad tromboembólica venosa es un término que incluye la trombosis venosa profunda (TVP) y la tromboembolia pulmonar (TEP)<sup>5</sup>. La TVP en un miembro pélvico también puede generar un síndrome posttrombótico<sup>6,7</sup>. La mayoría de los trombos se lisan espontáneamente y no causan síntomas. Sin embargo, las TVP asintomáticas son la primera causa de TEP mortal<sup>8</sup>.

## **Enfermedad tromboembólica venosa en cirugía ortopédica de alto riesgo**

La ETV, ya sea como TVP o como TEP, es una complicación postoperatoria frecuente y grave entre los pacientes que son sometidos a todo tipo de procedimientos quirúrgicos, en especial a la cirugía ortopédica de alto riesgo<sup>9-11</sup>. Este tipo de cirugía incluye el reemplazo total de cadera (RTC) y el reemplazo total de rodilla (RTR), y ambas confieren un riesgo particularmente alto de sufrir ETV y sus complicaciones, las cuales son potencialmente mortales. Es muy factible que los trombos localizados en las venas proximales embolicen y que potencialmente terminen en una TEP. En el paciente sometido a cirugía ortopédica de alto riesgo, la ETV es una de las principales complicaciones en los primeros 21 días posteriores a la intervención<sup>12,13</sup>, pero el riesgo de ETV sintomática aumenta hasta 20 veces en los tres meses posteriores al procedimiento<sup>14</sup>. Numerosos estudios han demostrado que los índices de TVP global y proximal demostradas por venografía luego de una cirugía ortopédica de alto riesgo en pacientes que no recibieron tromboprofilaxis van del 41 al 85% y del 5 al 36%, respectivamente. En estos mismos pacientes, la incidencia de TEP va del 0.9 al 10%<sup>15</sup>. Mediante corroboración con venografía, sabemos que luego de 7-10 días de una cirugía ortopédica de alto riesgo, entre el 40 y el 60% de los pacientes que no reciben tromboprofilaxis desarrollan ETV, la cual incluso puede ser mortal<sup>16</sup>. Se considera que la incidencia de TEP mortal como primera manifestación de ETV está subestimada debido a la baja cantidad de estudios *posmortem*. El riesgo de

desarrollar una TEP, la complicación más grave de la ETV, se ha reducido dramáticamente en la cirugía ortopédica de alto riesgo en los últimos 20 años con el uso de la tromboprofilaxis; sin embargo, la ETV sigue siendo un problema y el riesgo no ha sido eliminado<sup>10,15,17-26</sup>. La tromboprofilaxis extendida también reduce la incidencia de ETV<sup>27</sup>. No hay contraindicación absoluta para la tromboprofilaxis; el cirujano ortopeda debe decidir cuándo iniciar, cómo y por cuánto tiempo mantenerla, sin olvidarse de la evaluación del riesgo hemorrágico.

El RTC se asocia con una incidencia alta de ETV sintomática; en 1990, era del 3-4%. La incidencia de ETV sintomática luego de un RTR es menor (2-3%), aunque puede alcanzar el 10%. Debido a la ausencia de datos de autopsia, se desconoce la incidencia de TEP mortal después de RTC o RTR<sup>28</sup>. La incidencia de ETV asintomática es mucho más alta que la sintomática luego de RTC o RTR electivos<sup>10,11,24</sup>.

La historia natural, la evolución y la localización de la ETV después de un RTC o un RTR parecen diferentes. El tiempo en el cual se desarrolla una ETV sintomática después de un RTC o un RTR es significativamente diferente. Luego de un RTR, el 90% de las ETV se diagnostican en las tres primeras semanas poscirugía. En comparación, la ETV se desarrolla después de 60 días de un RTC<sup>20</sup>. La localización del trombo es distinta. La incidencia de TVP proximal asintomática es mayor después del RTC y, al parecer, un número más alto de TVP proximales se desarrolla en la vena femoral. Se sabe que la TVP asintomática de la pantorrilla aparece más comúnmente luego del RTR (< 60%) que después de un RTC (< 25%). Otros estudios realizados en pacientes con ETV asintomática mostraron diferencias en la historia natural de la ETV sintomática después de RTC y RTR. La tromboprofilaxis extendida puede emplearse de manera segura y efectiva hasta durante tres semanas luego de la cirugía (después del tratamiento inicial de 7 a 10 días). Esto reduce la incidencia de la ETV asintomática en pacientes con RTC, pero, al parecer, no en el RTR. No obstante, se ha demostrado que la tromboprofilaxis reduce la incidencia de TVP luego de un RTR<sup>26</sup>. Sabemos que las TEP pequeñas y grandes provienen de una ETV y no de embolias grasas, y que son extremadamente comunes después del RTR, inmediatamente después de retirar el torniquete. Esto sugiere que la TVP ocurre rápidamente durante el RTC o el RTR y que la tromboprofilaxis, antes o durante la cirugía, puede reducir la incidencia de ETV<sup>29-31</sup>.



**Tabla 1. Factores de riesgo asociados con ETV sintomática luego de una cirugía ortopédica de alto riesgo**

<b>Factor de riesgo</b>	<b>Efectos</b>
Edad avanzada	Incremento modesto del riesgo
Sexo	Común en mujeres
Raza	Menos afectadas las poblaciones asiáticas y de las islas del Pacífico
Neoplasias malignas	Incrementan el riesgo dos veces
Anestesia local vs regional	No afecta o es menor con regional
Ambulación poscirugía retardada	Incremento modesto
Paresia o parapleja	Aumenta el riesgo, magnitud incierta
Artritis reumatoide	Riesgo bajo
Insuficiencia cardíaca derecha-izquierda	Factor de riesgo mayor
Obesidad	Aumenta con un índice de masa corporal > 25
Uso de cemento vs no uso de cemento	Sin diferencia
ETV previa	Factor de riesgo probable; menor efecto en la incidencia
Hematocrito	Aumento del riesgo

### Factores de riesgo para enfermedad tromboembólica venosa en cirugía ortopédica de alto riesgo

Los factores de riesgo para ETV sintomática se relacionan con la cirugía y la anestesia empleadas, la presencia de factores de riesgo de cada paciente para ETV, la duración del reposo y el uso de trombotprofilaxis<sup>32</sup>. Los factores de riesgo después de la cirugía se han identificado en series de casos y en estudios controlados. Los factores de riesgo para ETV posterior a RTC o RTR se muestran en la tabla 1, aunque se conocen menos los que se relacionan con RTR.

### Cirugía y técnicas anestésicas

La cirugía *per se* induce un aumento del riesgo del orden de 3, tanto para RTC como para RTR. Este factor de riesgo es alto respecto a los demás, ya que la trombosis se forma como resultado de un daño endotelial o por la presencia de uno o más antecedentes trombofílicos hereditarios o adquiridos. Se ha evaluado el tiempo del uso de prótesis cementadas y no cementadas y si esta condición influye en la incidencia de ETV después del RTR. Existe una incidencia alta de ETV asintomática días después de la inserción de prótesis no cementadas *versus* cementadas (81 vs 55%)<sup>33</sup>. El uso del cemento no se asocia con una diferencia significativa en la incidencia de ETV después del RTR. Sin embargo, se requieren más investigaciones antes de concluir si los efectos del cemento en el RTR son

un factor desencadenante de ETV. La raquianestesia se asocia con una menor incidencia de ETV después de RTC<sup>34</sup>. Sin embargo, un estudio grande de casos y controles no se encontró asociación entre ETV sintomática y la anestesia regional o general en este tipo de cirugía. En pacientes sometidos a RTC, también se encontró que la incidencia de TEP asintomática no se asocia al tipo de anestesia. Otros estudios sugieren que el uso de torniquete durante la artroplastia se asocia con un riesgo alto de detectar ETV por ultrasonido. El efecto del uso o duración del torniquete en la pantorrilla sobre la incidencia de ETV sintomática después del RTR requiere más estudios.

### Edad

Múltiples estudios epidemiológicos muestran que el riesgo de ETV aumenta con la edad, de manera que esta parece un factor de riesgo mayor para ETV. En un estudio de 43,500 pacientes sometidos a RTR o RTC se encontró que la edad avanzada se asoció con un incremento en el riesgo: 1.15 por cada 10 años de edad, que ascendía después de los 50 años y que en personas > 85 años se asociaba con el desarrollo de ETV sintomática<sup>11</sup>.

### Género

Las mujeres son un grupo de riesgo para ETV sintomática (razón de momios [RM]: 1.1; intervalo de confianza [IC] 95%: 1.0-1.3). En un estudio de casos y

controles en pacientes con ETV diagnosticados luego de su egreso por RTC, se encontró que en el género femenino es un predictor independiente y significativo de ETV (RM: 1.4; IC 95%: 1.0-1.9).

## **Raza**

La raza asiática y los habitantes de las islas del Pacífico tienen un riesgo tres veces menor de ETV sintomática, incluyendo la ETV poscirugía. Esto puede ser reflejo de la baja prevalencia de entidades protrombóticas o de las tasas bajas de obesidad.

## **Trombofilia**

Las enfermedades protrombóticas, adquiridas o hereditarias, aumentan el riesgo para ETV. La presencia del anticoagulante lúpico o de anticuerpos anticardiolipina en individuos sin historia de trombosis se asocia con un aumento de 5 a 10 veces en el riesgo de ETV. La prevalencia del factor V Leiden es igual en pacientes con ETV asintomática posterior al RTC que en la población general. Afortunadamente, en México prácticamente no existe esta mutación<sup>35</sup>. Sin embargo, puede haber una alta prevalencia de resistencia a la proteína C activada en pacientes con ETV sintomática posterior a RTC. De 645 pacientes suecos sometidos a RTC o RTR, nueve de 90 tenían resistencia a la proteína C activada y desarrollaron ETV sintomática *versus* sólo 11 (2%) de 555 pacientes que no tenía resistencia (riesgo relativo [RR]: 5.0). Otro estudio analizó el impacto de una mutación en el gen de la protrombina; de 16 pacientes (1.6%) con ETV sintomática, cuatro tenían dicha mutación ( $p < 0.002$ )<sup>36,37</sup>.

## **Cáncer**

Multiplica el riesgo potencial para ETV sintomática en casi dos veces. En pacientes de 65 años o más sin cáncer, la incidencia de ETV después de RTC fue del 3.3%, pero en una cohorte de 1,200 pacientes con cáncer, la incidencia de ETV posterior a RTC fue del 5%. Las etapas clínicas avanzadas del cáncer y los adenocarcinomas se asocian fuertemente a la ETV.

## **Obesidad**

Se define como un índice de masa corporal  $> 30$ . La obesidad parece conferir riesgo para ETV sintomática, al menos en pacientes con RTC. Esto puede reflejar, por un lado, la combinación de la restricción física del

flujo venoso y la hipertensión cardíaca derecha, hechos que disminuyen la propulsión de sangre y la actividad física, y, por otro lado, un estado inflamatorio subyacente asociado con la obesidad. Un factor más puede ser la inadecuada dosificación de la tromboprofilaxis en esta población.

## **Tromboprofilaxis en cirugía ortopédica de alto riesgo**

Por todo lo antes expuesto, todos los pacientes sometidos a este tipo de cirugía requieren siempre de terapia profiláctica para prevenir la ETV, esto es, la tromboprofilaxis. Hoy, la tromboprofilaxis es necesaria en todas las áreas de la medicina del adulto; sin embargo, en el área de la cirugía ortopédica de alto riesgo es una necesidad impostergable. Existen varias medidas tromboprofilácticas intrahospitalarias que reducen la incidencia de EVT asintomática luego de una cirugía ortopédica de alto riesgo<sup>38</sup>. Asimismo, la tromboprofilaxis extendida al domicilio del enfermo también disminuye la incidencia de ETV. La compresión neumática disminuye la incidencia de ETV<sup>39-41</sup>; sin embargo, utilizada aisladamente, la tromboprofilaxis no farmacológica es indiscutiblemente inefectiva en la cirugía ortopédica de alto riesgo. La tromboprofilaxis farmacológica para la cirugía ortopédica de alto riesgo incluye agentes parenterales y orales<sup>15,16</sup>, los cuales, aunque reducen efectivamente la incidencia de ETV, tienen algunas limitaciones<sup>15</sup> y su uso obliga a la estratificación del riesgo hemorrágico para ofrecer una atención segura. Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM)<sup>42</sup>, fondaparinux<sup>21</sup> y los anticoagulantes antagonistas de la vitamina K (AVK)<sup>43</sup> son fármacos eficaces para prevenir la ETV, en adición a la tromboprofilaxis no farmacológica<sup>16</sup>. Sin embargo, las opciones actualmente disponibles todavía no son perfectas. A pesar de una tromboprofilaxis adecuada, el riesgo de TVP proximal aún se mantiene en el 5-7%, mientras que la ETV sintomática aún se encuentra entre el 1.3 y el 10% de los pacientes dentro de los tres meses posteriores a la cirugía<sup>20,44</sup>. Más aún, el 15-20% de casos pueden tener TVP silente en el postoperatorio mediato, mientras que luego de tres meses de la cirugía esta complicación ocurre en el 2-4% de los enfermos<sup>12,13,45,46</sup>.

Las HBPM desplazaron a la heparina no fraccionada (HNF) porque son más fácilmente administradas y porque un metaanálisis que comparó sus efectos demostró que son más seguras y efectivas<sup>47,48</sup>. Posteriormente, fondaparinux, un inhibidor sintético del factor X activado (FXa), fue aprobado para la tromboprofilaxis

en cirugía ortopédica de alto riesgo ya que es más efectivo pero igualmente seguro que las HBPM<sup>49</sup>. Sin embargo, tanto las HBPM como fondaparinux requieren ser aplicados subcutáneamente (sc.), lo cual, en algunos casos, puede dificultar su uso en los pacientes fuera del hospital. Además, las HBPM pueden inducir trombocitopenia hasta en el 1-3% de los pacientes, lo cual se asocia con un riesgo elevado de trombosis venosa y arterial<sup>50</sup>. Hasta hace muy poco tiempo, los AVK (acenocumarina y warfarina) habían sido los únicos anticoagulantes orales disponibles, por lo que eran los más empleados en la práctica médica general. Sin embargo, tienen múltiples limitaciones, como su inicio de acción lento, efectos farmacológicos impredecibles, ventana terapéutica estrecha, gran variedad en el mismo paciente, interacciones importantes con muchos alimentos y medicamentos, así como la necesidad de monitoreo por el laboratorio de manera frecuente<sup>15,51-53</sup>. Además, alcanzan niveles terapéuticos muy lentamente, por lo que se les considera relativamente inefectivos en el periodo postoperatorio mediato<sup>27,54</sup>. Existe evidencia que sugiere que la incidencia de hemorragia grave es mayor con los AVK que con las HBPM luego de que el paciente se somete a RTC<sup>27</sup>. Por esto, se desarrollaron antitrombóticos orales como los inhibidores del FXa y de la trombina, los cuales tienen como ventaja la comodidad de su administración oral y su dosificación, sin necesidad de pruebas de laboratorio de control y con la misma eficacia y seguridad que los antitrombóticos utilizados con anterioridad<sup>55,56</sup>. La eficacia obtenida con fondaparinux, un inhibidor indirecto del FXa, en la trombofilaxis para cirugía ortopédica de alto riesgo impulsó el desarrollo de los inhibidores directos del FXa<sup>23</sup>. Los estudios que analizaron los nuevos anticoagulantes orales se muestran en la tabla 2<sup>57-61</sup>.

## La posición del Colegio Mexicano de Ortopedia y Traumatología

En esta declaración conjunta se discuten y proponen recomendaciones trombofiláticas para la cirugía ortopédica de alto riesgo y se exponen algunas consideraciones pertinentes que pudieran ser útiles y aplicables a la práctica diaria de los médicos que realizan este tipo de cirugía, en general, y a quienes utilizan trombofilaxis. Para llegar a estas recomendaciones, se convocó a especialistas en ortopedia y traumatología dedicados a la cirugía de cadera, rodilla y columna, y que practican más de 100 procedimientos quirúrgicos por año. Otros criterios de selección

fueron la acreditación vigente por el Consejo Mexicano de Ortopedia y Traumatología, ser miembro del Colegio Mexicano de Ortopedia y Traumatología y tener más de cinco años de experiencia en cirugía de cadera, rodilla o columna. También participaron dos especialistas en medicina interna con experiencia en trombofilaxis. Este trabajo se llevó a cabo en la sede del propio colegio, en cinco reuniones mensuales en las que se revisó la literatura y se seleccionaron los documentos relacionados con TVP en cirugía ortopédica de alto riesgo. Los criterios de búsqueda de las comunicaciones fueron: que estuvieran escritas en lengua inglesa y española y hubieran sido publicadas de enero de 2005 a diciembre de 2010. Las palabras clave de búsqueda incluyeron: tromboembolismo venoso (*venous thromboembolism*), embolismo pulmonar (*pulmonary embolism*), trombosis venosa profunda (*deep venous thrombosis*), trombofilaxis (*thromboprophylaxis*), heparina (*heparin*), heparinas de bajo peso molecular (*low molecular weight heparin*), anticoagulantes (*anticoagulant*), fondaparinux (*fondaparinux*), cirugía ortopédica (*orthopedic surgery*), reemplazo total de cadera (*total hip replacement*), reemplazo total de rodilla (*total knee replacement*), lesión medular aguda (*acute spine lesion*), politraumatismo (*polytrauma*), fracturas (*fractures*), cirugía de columna (*spine surgery*). La fuente fue Medline de PubMed. Se identificaron los conceptos clave relacionados con el tema, así como los argumentos científicos que les dan sustento. Con la información anterior se construyó un instrumento con 100 ítems y, mediante un proceso para consensuar, se aplicó el método Delphi modificado para conocer la opinión de los participantes. Se discutieron los resultados del instrumento de validación y se utilizó un sistema de medición con escala tipo Likert para mediciones semicuantitativas con cinco posibilidades de respuesta: 1. Totalmente de acuerdo; 2. Más de acuerdo que en desacuerdo; 3. Ni de acuerdo ni en desacuerdo; 4. Más en desacuerdo que de acuerdo; 5. Totalmente en desacuerdo.

Se consideró «acuerdo unánime» cuando el 100% de los respondedores (todos los participantes presentes) consideraron una sola opción de respuesta. Se consideró «acuerdo de mayoría» cuando el 70% o más de las respuestas se consideraron en el mismo sentido, por ejemplo los que respondieron «totalmente de acuerdo» además de los que respondieron «más de acuerdo que en desacuerdo». «No acuerdo» se consideró si el 70% o menos de las respuestas fueron en el mismo sentido. «Desacuerdo por mayoría» se consideró cuando más del 70% de las respuestas se respondieron en sentido negativo. «Desacuerdo por

Tabla 2. Resultados de los estudios de fase III para dabigatrán y rivaroxabán para cirugía ortopédica

	Días de tratamiento	Meta primaria de eficacia*		Hemorragia mayor†	
		% (n/N)	p vs enoxaparina	% (n/N)	p vs enoxaparina
<b>Dabigatrán</b>					
RE-NOVATE <sup>24</sup> (RTC), n = 3,494	28-35				
Dabigatrán 220 mg c/24 h		6.0 (53/880)	0.001	2.0 (23/1,146)	–
Dabigatrán 150 mg c/24 h		8.6 (75/874)	0.001	1.3 (15/1,163)	
Enoxaparina 40 mg c/24 h		6.7 (60/897)		1.6 (18/1,154)	
RE-MOBILIZE <sup>26</sup> (RTR), n = 2,615	12-15				
Dabigatrán 220 mg c/24 h		31.1 (188/604)	0.0234	0.6 (5/857)	–
Dabigatrán 150 mg c/24 h		33.7 (219/649)	0.0009	0.6 (5/871)	
Enoxaparina 30 mg c/12 h		25.3 (163/643)		1.4 (12/868)	
RE-MODEL <sup>27</sup> (RTR), n = 2,101	6-10				
Dabigatrán 220 mg c/24 h		36.4 (183/503)	0.0003	1.5 (10/679)	–
Dabigatrán 150 mg c/24 h		40.5 (213/526)	0.017	1.3 (9/703)	
Enoxaparina 40 mg c/24 h		37.7 (193/512)		1.3 (9/964)	
<b>Rivaroxabán</b>					
RECORD-1 <sup>28</sup> (RTC), N = 4,541	31-39				
Rivaroxabán 10 mg c/24 h		1.1 (18/1,595)	0.001	0.3 (6/2,209)	0.18
Enoxaparina 40 mg c/24 h		3.7 (58/1,558)		0.1 (2/2,224)	
RECORD-2 <sup>25</sup> (RTC), n = 2,509					
Rivaroxabán 10 mg c/24 h	31-39	2.0 (17/864)	0.0001	0.1 (1/1,228)	–
Enoxaparina 40 mg c/24 h	10-14‡	9.3 (81/869)		0.1 (1/1,229)	
RECORD-3 <sup>29</sup> (RTR), n = 2,531	10-14				
Rivaroxabán 10 mg c/24 h		9.6 (79/824)	0.001	0.6 (7/1,220)	0.77
Enoxaparina 40 mg c/24 h		18.9 (166/878)		0.5 (6/1,239)	
RECORD-4 <sup>30</sup> (RTR), n = 3,148	10-14				
Rivaroxabán 10 mg c/24 h		6.9 (67/965)	0.0118	0.7 (10/1,526)	0.1
Enoxaparina 30 mg c/12h		10.1 (97/959)		0.3 (4/1,508)	

n = pacientes en los que ocurrió un evento; N = total de pacientes en el grupo de estudio; CFC: cirugía de fractura de cadera.

\*TVP, TEP o muerte por cualquier causa.

†Diferentes definiciones de hemorragia en los estudios.

‡Se usó placebo hasta los días 31 a 39.

unanimidad» se consideró en aquellos casos en que el 100% de las respuestas fueron en sentido negativo. Antes de la aplicación, mediante una presentación oral con apoyo visual, se explicó la estrategia de construcción del instrumento, la escala de Likert para validación, así como los criterios de calificación establecidos. Con los contenidos validados se construyeron recomendaciones y consideraciones. El proceso de validación se llevó a cabo de manera anónima.

Los participantes definieron la tromboprofilaxis como la estrategia y acciones llevadas a cabo para disminuir el riesgo de ETV en pacientes sometidos a cirugía ortopédica de alto riesgo. Las conclusiones a las

que se llegó se expresaron como recomendación o como consideración mediante un formato de tipo declaración de posición conjunta o de grupo para su divulgación. Se entiende por posición «una opinión científica acerca de...» o «actitud hacia algo...». Con base a esta definición, la declaración de posición del Colegio Mexicano de Ortopedia, con interés en la ETV y la tromboprofilaxis relacionadas con la cirugía ortopédica de alto riesgo, expresa la opinión científica de dicho organismo acerca de la función que tienen las diferentes medidas de tromboprofilaxis disponibles actualmente en México. Se definió recomendación como «la sugerencia o consejo basados en las evidencias científicas

**Tabla 3. Resultados de la validación**

Categoría del acuerdo	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Acuerdo de unanimidad	31	31%
Acuerdo de mayoría	63	63%
No acuerdo	2	2%
Desacuerdo de mayoría	5	5%
Desacuerdo de unanimidad	0	0
Totales	100	100%

existentes acerca de las medidas o métodos de manejo de la tromboprofilaxis en cirugía ortopédica de alto riesgo, como algo digno y pertinente para ser aconsejado» a los profesionales pares para la toma de decisiones en su práctica profesional.

La consideración se limitó como «algo en lo que se debe pensar antes de tomar una decisión médica profesional relacionada con la tromboprofilaxis en cirugía ortopédica de alto riesgo, de acuerdo también con las

evidencias médicas científicas que existen en el momento de esta declaración».

Los resultados de la primera ronda de validación se encuentran en la tabla 3. Los enunciados en los que no hubo acuerdo en la primera ronda se presentaron a discusión en una segunda ronda, en la que se identificó que en la mayoría de casos esto se debió a problemas de redacción o interpretación y, sobre todo, a la falta de evidencia suficiente para apoyar o descartar lo señalado.

## Recomendaciones

- Se recomienda el uso de tromboprofilaxis en todo paciente que se someta a cirugía ortopédica de alto riesgo.
- Se recomienda la búsqueda intencionada de signos y síntomas de ETV durante las cuatro semanas posteriores a la cirugía.
- Se recomienda emplear tromboprofilaxis farmacológica y no farmacológica.

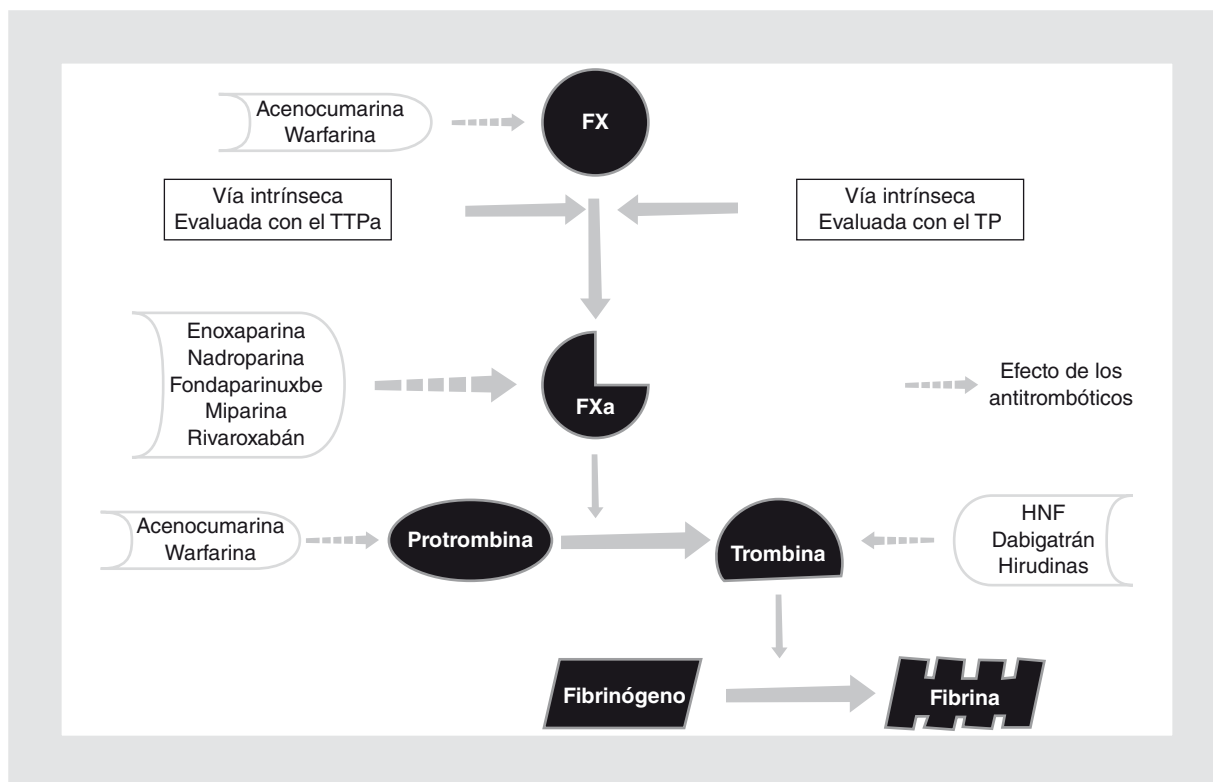
**Tabla 4. Sugerencias para la tromboprofilaxis farmacológica\***

Tipo de cirugía	Fármaco	Dosis
RTC	Enoxaparina	40-60 mg/24 h sc., iniciando 6 h luego del cierre quirúrgico, durante 10-35 días
	Nadroparina	0.3-0.4 ml/24 h sc., iniciando 6 h luego del cierre quirúrgico, durante 10-35 días
	Fondaparinux	2.5 mg/24 h sc, iniciando 6 h luego del cierre quirúrgico, durante 10-35 días
	Rivaroxabán	10 mg/24 h v.o., iniciando entre 6 y 10 h luego del cierre quirúrgico, durante 10-35 días
	Dabigatrán	110 mg 1-4 h v.o. luego del cierre quirúrgico el día 1 y continuar con 220 mg/día durante 10-35 días
	Bemiparina	3,500 UI sc. 2 h antes de la cirugía o 6 h después y continuar con 3,500 UI/día durante 7-10 días
RTR	Enoxaparina	40-60 mg/24 h sc., iniciando 6 h luego del cierre quirúrgico, durante 10-35 días
	Nadroparina	0.3-0.4 ml/24 h sc., iniciando 6 h luego del cierre quirúrgico, durante 10-35 días
	Fondaparinux	2.5 mg/24 h sc., iniciando 6 h luego del cierre quirúrgico, durante 10-35 días
	Rivaroxabán	10 mg/24 h sc., iniciando entre 6 y 10 h luego del cierre quirúrgico, durante 10-35 días
	Dabigatrán	110 mg 1-4 h luego del cierre quirúrgico el día 1 y continuar con 220 mg/día durante 10-35 días
	Bemiparina	3,500 UI sc. 2 h antes de la cirugía o 6 h después y continuar con 3,500 UI/día durante 7-10 días
CFC	HNF	5,000 UI sc. cada 12 u 8 h durante 14 días
	Enoxaparina	40-60 mg/24 h sc., iniciando 6 h luego del cierre quirúrgico, durante 10-35 días
	Nadroparina	0.3-0.4 ml/24 h sc., iniciando 6 h luego del cierre quirúrgico, durante 10-35 días
	Fondaparinux	2.5 mg/24 h sc., iniciando 6 h luego del cierre quirúrgico, durante 10-35 días
	Bemiparina	3,500 UI sc. 2 h antes de la cirugía o 6 h después y continuar con 3,500 UI/día durante 7-10 días

v.o.: vía oral.

\*Las dosis cambian continuamente, no así las indicaciones. Deben revisarse permanentemente las posologías nuevas. Deben revisarse siempre las situaciones pertinentes en cada paciente tales como edad, peso, medicación concomitante y riesgo hemorrágico.





**Figura 1.** Sitios en los que los anticoagulantes inhiben a la fase fluida de la hemostasia FX: factor X; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activada; TP: tiempo de protrombina.

- Se recomienda para la tromboprolifaxis no farmacológica: movilización temprana pasiva y activa, compresión neumática intermitente, medias de compresión elástica, hidratación adecuada.
- Se recomienda informar al paciente y su familia sobre la ETV y sus consecuencias, así como sobre los riesgos y beneficios de la tromboprolifaxis.
- Se recomienda emplear para tromboprolifaxis farmacológica: HNF, HBPM (nadroparina, enoxaparina y bemiparina), fondaparinux, rivaroxabán y dabigatrán, de acuerdo con los criterios de la tabla 4. Los mecanismos de acción de estos fármacos se muestran en la figura 1.
- Considerar que los fármacos antitrombóticos actuales no requieren monitoreo con auxiliares de diagnóstico.
- Considerar la experiencia del cirujano.

## Bibliografía

1. Zhan C, Miller MR. Excess length of stay, charges, and mortality attributable to medical injuries during hospitalization. *JAMA*. 2003;290:1868-74.
2. Silverstein M, Heit J, Mohr D, Petterson T, O'Fallon W, Melton L. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based, cohort study. *Arch Intern Med*. 1998;158:585-93.
3. Heit J, Petterson T, Farmer S, Bailey K, Melton L. Trends in incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 35-year population-based study. *Blood*. 2006;108:430a.
4. Heit JA, Cohen AT, Anderson FA. Estimated annual number of incident and recurrent, non-fatal and fatal venous thromboembolism (VTE) events in the US. *Blood*. 2005;106:267a.
5. Majluf-Cruz A, García-Chávez J, Martínez-Murillo C. Enfermedad tromboembólica venosa. Diagnóstico, prevención y tratamiento. México, D.F.: Garmarte Editorial; 2006.
6. Ginsberg JS, Turkstra F, Buller HR, MacKinnon B, Magier D, Hirsh J. Postthrombotic syndrome after hip or knee arthroplasty: a cross-sectional study. *Arch Intern Med*. 2000;160:669-72.
7. Kim YH, Oh SH, Kim JS. Incidence and natural history of deep-vein thrombosis after total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br*. 2003;85:661-5.
8. Warwick D, Williams MH, Bannister GC. Death and thromboembolic disease after total hip replacement. A series of 1162 cases with no routine chemical prophylaxis. *J Bone Joint Surg*. 1995;77:6-10.
9. Warwick D. New concepts in orthopaedic thromboprophylaxis. *J Bone Joint Surg Br*. 2004;86:788-92.
10. Dahl OE, Caprini JA, Colwell CW Jr, et al. Fatal vascular outcomes following major orthopedic surgery. *Thromb Haemost*. 2005;93:860-6.
11. Lieberman JR, Hsu WK. Prevention of venous thromboembolic disease after total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2005;87:2097-112.

## Consideraciones

- Considerar siempre el riesgo hemorrágico perioperatorio.
- Considerar el control óptimo del dolor para favorecer la movilización temprana.
- Considerar que algunas comorbilidades inciden en el tipo y duración de la tromboprolifaxis farmacológica.
- Considerar la primera valoración postoperatoria dentro de los 10 a 15 días después de la cirugía.

12. White RH, Romano PS, Zhou H, Rodrigo J, Bargar W. Incidence and time course of thromboembolic outcomes following total hip or knee arthroplasty. *Arch Intern Med.* 1998;158:1525-31.
13. Bjornara BT, Gudmundsen TE, Dahl OE. Frequency and timing of clinical venous thromboembolism after major joint surgery. *J Bone Joint Surg Br.* 2006;88:386-91.
14. Buehler KO, D'Lima DD, Petersilge WJ, Colwell CW Jr, Walker RH. Late deep venous thrombosis and delayed weightbearing after total hip arthroplasty. *Clin Orthop.* 1999;361:123-30.
15. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004;126:338S-400S.
16. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2008;133:381S-453S.
17. National Institute for Health and Clinical Excellence. Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in in-patients undergoing surgery. NICE clinical guideline No. 46:1-160. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/CG046>. Revisado el 31 marzo, 2008.
18. Ageno W, Squizzato A, García D, Imberti D. Epidemiology and risk factors of venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost.* 2006;32:651-8.
19. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost.* 2007;98:756-64.
20. Seagroatt V, Tan HS, Goldacre M. Elective total hip replacement: incidence, emergency readmission rate, and postoperative mortality. *BMJ.* 1991;303:1431-5.
21. Lieberman JR, Sung R, Dorey F. Low-dose warfarin prophylaxis to prevent symptomatic pulmonary embolism after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 1997;12:180-4.
22. Lieberman JR, Wollaeger J, Dorey F. The efficacy of prophylaxis with low-dose warfarin for prevention of pulmonary embolism following total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 1997;79:319-25.
23. Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR. Fondaparinux vs enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery: a meta-analysis of 4 randomized double-blind studies. *Arch Intern Med.* 2002;162:1833-40.
24. Howie C, Hughes H, Watts AC. Venous thromboembolism associated with hip and knee replacement over a ten-year period: a population-based study. *J Bone Joint Surg Br.* 2005;87b:1675-80.
25. Lotke PA, Lonner JH. The benefit of aspirin chemoprophylaxis for thromboembolism after total knee arthroplasty. *Clin Orthop.* 2006;452:175-80.
26. Pellegrini VD, Donaldson CT, Farber DC, Lehman EB, Evarts CM. The Mark Coventry Award: prevention of readmission for venous thromboembolism after total knee arthroplasty. *Clin Orthop.* 2006;452:21-7.
27. Samama CM, Vray M, Barré J, et al. Extended venous thromboembolism prophylaxis after total hip replacement: a comparison of low-molecular-weight heparin with oral anticoagulant. *Arch Intern Med.* 2002;162:2191-6.
28. Lotke PA, Steinberg ME, Ecker ML. Significance of deep venous thrombosis in the lower extremity after total joint arthroplasty. *Clin Orthop.* 1994;299:25-30.
29. Sikorski JM, Hampson WG, Staddon GE. The natural history and etiology of deep vein thrombosis after total hip replacement. *J Bone Joint Surg.* 1981;63:171-7.
30. White RH, Gettner S, Newman JM, Trauner KB, Romano PS. Predictors of rehospitalization for symptomatic venous thromboembolism after total hip arthroplasty. *N Engl J Med.* 2000;343:1758-64.
31. White RH, Romano PS, Zhou H. A population-based comparison of the 3-month incidence of thromboembolism after major elective/urgent surgery. *Thromb Haemost.* 2001;(suppl):P2255.
32. White RH, Henderson MC. Risk factors for venous thromboembolism after total hip and knee replacement surgery. *Curr Op Pulm Med.* 2002;8:365-71.
33. Clarke MT, Green JS, Harper WM, Gregg PJ. Cement as a risk factor for deep-vein thrombosis. Comparison of cemented TKR, uncemented TKR and cemented THR. *J Bone Joint Surg.* 1998;80:611-3.
34. Samama CM, Clergue F, Barre J, Montefiore A, Ill P, Samii K. Low molecular weight heparin associated with spinal anaesthesia and gradual compression stockings in total hip replacement surgery. *Br J Anaesth.* 1997;78:660-5.
35. Majluf-Cruz A, Moreno-Hernández M, Ruiz-de-Chávez-Ochoa A, et al. Activated protein C resistance and factor V Leiden in Mexico. *Clin Appl Thromb Haemost.* 2008;14:428-37.
36. Lindahl TL, Lundahl TH, Nilsson L, Andersson CA. APC-resistance is a risk factor for postoperative thromboembolism in elective replacement of the hip or knee: a prospective study. *Thromb Haemost.* 1999;81:18-21.
37. Westrich GH, Weksler BB, Glueck CJ, Blumenthal BF, Salvati EA. Correlation of thrombophilia and hypofibrinolysis with pulmonary embolism following total hip arthroplasty: an analysis of genetic factors. *J Bone Joint Surg Am.* 2002;84:2161-7.
38. Salvati EA, Pellegrini VD Jr, Sharrock NE, et al. Recent advances in venous thromboembolic prophylaxis during and after total hip replacement. *J Bone Joint Surg.* 2000;82:252-70.
39. Warwick D, Harrison J, Glew D, Mitchelmore A, Peters TJ, Donovan J. Comparison of the use of a foot pump with the use of low-molecular-weight heparin for the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. *J Bone Joint Surg Am.* 1998;80:1158-66.
40. Fordyce MJ, Ling RS. A venous foot pump reduces thrombosis after total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br.* 1992;74:45-9.
41. Pitto RP, Hamer H, Heiss-Dunlop W, Kuehle J. Mechanical prophylaxis of deep-vein thrombosis after total hip replacement: a randomised clinical trial. *J Bone Joint Surg Br.* 2004;86:639-42.
42. Planes A, Vochelle N, Mazas F, et al. Prevention of postoperative venous thrombosis: a randomized trial comparing unfractionated heparin with low molecular weight heparin in patients undergoing total hip replacement. *Thromb Haemost.* 1988;60:407-10.
43. Colwell CW, Collis DK, Paulson R, et al. Comparison of enoxaparin and warfarin for the prevention of venous thromboembolic disease after total hip arthroplasty: evaluation during hospitalization and three months after discharge. *J Bone Joint Surg Am.* 1999;81:932-40.
44. Pellegrini VD, Donaldson CT, Farber DC, Lehman EB, Evarts CM. Prevention of readmission for venous thromboembolic disease after total hip arthroplasty. *Clin Orthop.* 2005;441:56-62.
45. Pellegrini VD, Clement D, Lush-Ehmann C, Keller GS, Evarts CM. Natural history of thromboembolic disease after total hip arthroplasty. *Clin Orthop.* 1996;333:27-40.
46. Douketis JD, Eikelboom JW, Quinlan DJ, Willan AR, Crowther MA. Short duration prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement: a meta-analysis of prospective studies investigating symptomatic outcomes. *Arch Intern Med.* 2002;162:1465-71.
47. Weitz JI, Hirsh J, Samama MM. New antithrombotic drug. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest.* 2008;133:234S-56S.
48. Lobato-Mendizábal E, Majluf-Cruz A. Trombofilia, tromboembolia y el uso de las heparinas no fraccionadas y de bajo peso molecular. *Rev Invest Clin.* 2000;56:346-65.
49. Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI. Superiority of fondaparinux over enoxaparin in preventing venous thromboembolism in major orthopedic surgery using different efficacy end points. *Chest.* 2004;126:501-8.
50. Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, Lincoff M. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest.* 2008;133:330S-80S.
51. Furie B, Furie BC. Molecular basis of vitamin K-dependent-carboxylation. *Blood.* 1990;75:1753-62.
52. Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004;126:Suppl:204S-33S.
53. Sansores-García L, Majluf-Cruz AS, Vargas-Vorackova F, Labardini-Méndez J. El cociente de normalización internacional en la vigilancia de la terapia anticoagulante oral. *Rev Invest Clin.* 1993;45:463-7.
54. Mismetti P, Laporte S, Zufferey P, Epinat M, Decousus H, Cucherat M. Prevention of venous thromboembolism in orthopedic surgery with vitamin K antagonists: a meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2004;2:1058-70.
55. Erikson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet.* 2007;370:949.
56. Kakkar AJ, Brenner B, Dahl OE, et al. Extended duration rivaroxaban versus short term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;372:29-37.
57. Ginsberg JS, Davidson BL, Comp PC, et al. Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *J Arthroplasty.* 2009;24:1-9.
58. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost.* 2007;5:2178-85.
59. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008;358:2765-75.
60. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008;358:2776-86.
61. Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet.* 2009;373:1673-80.

# Epidemiología, fisiopatología y diagnóstico de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) en el cirrótico

Misael Uribe<sup>1\*</sup>, Jaime Morales-Blanhir<sup>1</sup>, Reina Rosas-Romero<sup>1</sup>, Ricardo Campos Cerda<sup>1</sup> y Jorge L. Poo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México, D.F.; <sup>2</sup>Hospital y Fundación Clínica Médica Sur, México, D.F.

## Resumen

La cirrosis hepática es la fase avanzada de un gran número de padecimientos crónicos del hígado, en el que se desarrollan cambios estructurales de la arquitectura hepática con presencia de fibrosis y nódulos de regeneración. En países en vías de desarrollo, la etiología más frecuente es la hepatitis crónica por consumo de alcohol, seguida por las infecciones virales crónicas, como la del virus de la hepatitis C (VHC).

La insuficiencia hepática secundaria a la cirrosis induce una serie de modificaciones hemodinámicas en todos los niveles vasculares; se caracteriza por incremento del volumen vascular, disminución de las resistencias vasculares sistémicas e incremento del gasto cardíaco. La hipertensión portal es la complicación hemodinámica con mayor importancia en la cirrosis, ya que promueve una serie de cambios en la circulación portal, esplénica, pulmonar y sistémica que se relacionan con procesos fisiopatológicos y enfermedades cardiopulmonares.

La HAP es una enfermedad que, en ausencia de enfermedad cardiovascular izquierda, se encuentra relacionada con cambios estructurales de las arterias pulmonares. Es el resultado de una serie de señales celulares que se traducen en hipertrofia arterial, con incremento del tono vascular y de la presión arterial pulmonar.

La hipertensión portopulmonar (HPP) es la coexistencia de hipertensión portal e HAP. Para cumplir con los criterios diagnósticos no debe existir enfermedad cardiovascular izquierda que contribuya a la hipertensión pulmonar. En esta entidad existen componentes hemodinámicos importantes: hipertensión portal, cambios del flujo vascular, estimulación celular e hipertrofia arterial pulmonar. En esta revisión, la epidemiología, la fisiopatología y el diagnóstico son descritos para el diagnóstico temprano y el tratamiento.

**PALABRAS CLAVE:** Cirrosis hepática. Hipertensión portal. HPP. HAP. Gradiente portosistémico.

## Abstract

Liver cirrhosis is a complex and progressive disease associated with high mortality. In developing countries, alcoholic liver disease is the most common form of liver cirrhosis, followed by chronic viral disease, especially hepatitis C virus infection.

Cirrhosis is associated with systemic and splanchnic hemodynamic abnormalities, including increased vascular volume, decreased systemic vascular resistance, and increased cardiac output. At the splanchnic vascular bed, increases in portal flow and intrahepatic resistance have been described, inducing portal hypertension.

Pulmonary arterial hypertension is a progressive disease of pulmonary circulation, without left ventricle and valvular heart disease; it is closely related with structural changes in pulmonary arteries. Idiopathic pulmonary arterial hypertension is related to abnormalities in cellular signals, inducing arterial hypertrophy and increased vascular tone.

Porto-pulmonary hypertension includes simultaneous portal and pulmonary arterial hypertension. To confirm disease, it is important to exclude concomitant heart disease. Porto-pulmonary hypertension requires important components: portal

## Correspondencia:

\*Misael Uribe

Jefe del Departamento de Gastroenterología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas

y Nutrición Salvador Zubirán

Vasco de Quiroga, 15

Col. Tlalpan, C.P. 14000, México, D.F.

E-mail: muribe@medicasur.org.mx

Fecha de recepción: 13-09-2011

Fecha de aceptación: 21-12-2011

*hypertension, shear vascular stress, and cellular activation with pulmonary arterial hypertrophy. In this short manuscript, the epidemiology, patho-physiology, and diagnostic criteria of the disease are reviewed to optimize early diagnosis and treatment.*

**KEY WORDS:** *Hepatic cirrhosis. Portal hypertension. Porto-pulmonary hypertension. Pulmonary arterial hypertension. Porto-systemic gradient.*

## Introducción

La cirrosis hepática ocasiona alteraciones hemodinámicas sistémicas y esplácnicas. Dentro de las alteraciones sistémicas se ha descrito un incremento del volumen vascular caracterizado por un aumento en el gasto cardíaco y una reducción en la resistencia vascular sistémica<sup>1</sup>.

A nivel esplácnico, se ha descrito un aumento en el flujo sanguíneo, así como un incremento en la resistencia vascular intrahepática, que da lugar, por consecuencia, a la presencia de hipertensión portal. Aunque los valores de presión portal son variables y fluctuantes a través del día, en la actualidad, puede medirse con exactitud por cateterismo de las venas suprahepáticas, calculando el gradiente de presión entre la posición en cuña y la posición libre a lo cual se denomina gradiente de presión de las venas suprahepáticas (GPSH). Los valores normales fluctúan entre 0 y 4 mmHg<sup>2</sup>. De acuerdo al grado de incremento en los valores del GPSH, se puede describir la hipertensión portal simple cuando los valores son  $\geq 5$  mm Hg, la hipertensión portal con riesgo para generar várices esofágicas cuando son  $> 10$  mmHg, con riesgo para hemorragia variceal si son  $> 12$  mmHg y con riesgo elevado para recidiva hemorrágica si son  $> 18$  mmHg.

La HAP se caracteriza por una presión media de la arteria pulmonar (MPAP)  $> 25$  mmHg en reposo, con una presión capilar pulmonar  $< 15$  mmHg. Puede ser de origen primario o secundario, y el pronóstico dependerá de la causa que la origina y de la respuesta al tratamiento<sup>3,4</sup>.

La hipertensión porto-pulmonar (HPP) es una forma de HAP asociada con hipertensión portal, con o sin enfermedad hepática crónica importante. La incidencia de HPP va en aumento y la evidencia reciente sugiere que es una de las principales causas de HAP. En un cateterismo cardíaco derecho (CCD), los hallazgos de una MPAP mayor de 25 mmHg en reposo con una presión capilar pulmonar menor de 15 mmHg y una resistencia vascular pulmonar (RVP)  $> 240$  dynes/s/cm<sup>-5</sup> (3,0 unidades Wood), junto con hipertensión portal, efectúan el diagnóstico. La fisiopatología de la HPP no se conoce bien, a pesar de que los cambios

histológicos encontrados en la vasculatura pulmonar de estos pacientes son similares a los observados en la hipertensión pulmonar idiopática. El pronóstico en pacientes con enfermedad hepática que tienen HPP se considera pobre. Lamentablemente, los niveles altos de la presión de la arteria pulmonar contraindican el trasplante de hígado, debido a una mortalidad perioperatoria elevada<sup>5-8</sup>.

## Epidemiología

La cirrosis hepática se considera, en varios países, como una de las 10 principales causas de muerte, con variaciones en su mortalidad durante el paso de los años<sup>9</sup>. En 2000<sup>9</sup> reportaron en Francia una frecuencia de 2,000-3,300 casos por cada millón de habitantes. En México, en 1987<sup>10</sup>, reportaron una tasa de 24.4 casos por cada 100,000 habitantes y en el 2002 ocupó el quinto lugar<sup>11</sup>.

La cirrosis hepática (por alcohol y enfermedad viral crónica) es la primera causa de hipertensión portal en México. De acuerdo al Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), en el año 2003 fue la tercera causa de mortalidad en hombres adultos (20,478 casos) y la octava causa en mujeres (6,332 casos), con un total de 26,810 muertes a nivel nacional. Es una enfermedad que afecta a población económicamente activa, causa un alto número de consultas médicas y requiere un consumo importante de recursos a nivel de áreas hospitalarias, de urgencias médicas o de terapia intensiva. Se asocia a discapacidad, constituyendo un problema de salud pública. Se estima que para el año 2020 habrá alrededor de dos millones de pacientes con enfermedad hepática crónica<sup>12,13</sup>.

La HAP idiopática es una enfermedad poco frecuente. En países como EE.UU., Israel o Francia se documenta una prevalencia de 1-2 casos por millón de habitantes, con una relación mujer: hombre de 1.7:1. El registro sobre hipertensión pulmonar de los Institutos Nacionales de Salud de EE.UU. describió una mayor predominancia en pacientes de origen negro (12.3%) y una edad media de presentación de 34.5 años. Sin embargo, este comportamiento epidemiológico varía de acuerdo a la etiología. En la HAP familiar se presenta

en 14:100 casos y en la HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo, hasta en un 50% de los casos, especialmente en pacientes con esclerodermia. La enfermedad pulmonar crónica desarrolla hipertensión pulmonar en menos del 15% de los casos, especialmente aquellos con hipoxemia; las enfermedades cardiovasculares congénitas pueden desarrollar hipertensión pulmonar hasta en el 50% de los casos, con mayor frecuencia en aquellos con defectos del *septum* ventricular<sup>14</sup>.

La prevalencia de HPP varía de acuerdo a la etiología de la hipertensión portal<sup>15-17</sup>. En 1983<sup>18</sup>, mostraron una frecuencia < 1% en el estudio de autopsias de pacientes con cirrosis; durante la evaluación de candidatos para trasplante hepático se mostraron frecuencias variables del 2.5 hasta el 12%, siendo estas últimas obtenidas por ecocardiografía mediante la determinación de la presión sistólica de la arteria pulmonar (SPAP). Los pacientes con hipertensión portal sin cirrosis tienen una prevalencia de HPP > 10%<sup>19</sup>.

## Fisiopatología

La cirrosis hepática es el resultado de múltiples enfermedades que producen hepatitis crónica; esta inflamación persistente induce distorsión no reversible de la arquitectura de la glándula, que se caracteriza por fibrosis y regeneración nodular. En su desarrollo, están involucrados modificación y/o incremento de la producción de colágena, tejido conjuntivo y membrana basal. Además, existen una serie de señales que modifican la matriz extracelular, así como la modulación de diferentes funciones celulares. Son tres las vías fisiopatológicas en el desarrollo de la fibrosis: respuesta inmune, lesión crónica con cicatrización permanente y respuesta a agentes inductores de fibrosis; sin embargo, en la mayoría de las enfermedades coexisten más de una vía. La hepatitis viral crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) o el VHC y la esquistosomiasis inducen fibrosis como lesión crónica, por alteraciones de una respuesta inmune no regulada. Algunos químicos (tetracloruro de carbono, alcaloides de la pirrolizidina) también producen lesión crónica y cicatrización. Existen químicos y minerales (etanol, hierro, cobre) que ocasionan incremento en la producción de colágena y tejido conjuntivo. La fibrosis hepática tiene dos etapas. La primera de ellas es potencialmente reversible y consiste en la modificación de la matriz extracelular a expensas del depósito de colágena densa con formación de enlaces cruzados. La segunda etapa involucra, no sólo al depósito de colágena, sino también a la proliferación celular a expensas de miofibroblastos

de localización en el espacio de Disse, con la consecuente aparición de fibrosis sinusoidal y portal. Estas alteraciones producen distorsión de la arquitectura con formación de nódulos de regeneración. El incremento de tejido fibrótico modifica la función de los hepatocitos, por alteraciones de la microcirculación hepática. Finalmente, existe una mayor respuesta fibrótica en ciertos pacientes con antecedentes genéticos y factores nutricionales y ambientales aún no caracterizados<sup>20-22</sup>.

El sitio de resistencia vascular en la cirrosis ha sido difícil de establecer. La mayoría de las mediciones en cirrosis no alcohólica muestran una presión en la vena porta (PVP) mayor que la presión de las venas suprahepáticas (GPSH). Debido a que las GPSH son una estimación de la presión intrasinusoidal, este hallazgo se interpreta como un indicador de resistencia presinusoidal probablemente relacionado con la actividad inflamatoria o los cambios fibróticos en los tractos portales o por la presencia de anastomosis intersinusoidales que descomprimen parcialmente los sinusoides durante la medición de la presión en cuña. En los pacientes con cirrosis alcohólica las GPSH son igual a la PVP, lo que sugiere que el sitio de aumento en la resistencia incluye el sinusoides completo y que existe una menor descompresión por anastomosis intersinusoidales en esta enfermedad, posiblemente debido a una mayor fibrosis intrasinusoidal<sup>23</sup>. Cuando la presión portal alcanza un valor crítico, se desarrollan vasos colaterales portosistémicos. Las venas colaterales son el resultado de la dilatación de conductos embrionarios o de la redirección del flujo dentro de venas existentes, más que de la formación de nuevos vasos. De acuerdo a como se formen los vasos colaterales, se espera que se descomprima el sistema portal y disminuya su presión. Paradójicamente, la extensión de las venas colaterales se correlaciona con el grado de presión portal. La hipertensión portal se mantiene durante la formación de vasos colaterales por un incremento en el flujo portal y como consecuencia de la presión elevada, aunque exista fuga del flujo portal hacia colaterales<sup>24,25</sup>. La presión en el sistema venoso portal es directamente proporcional al flujo venoso de ingreso y a la resistencia al paso del flujo sanguíneo. Su fórmula matemática se deriva de la ley de Ohm:  $P = QXR$ , en donde P representa el gradiente de presión portal; Q, el flujo sanguíneo dentro del sistema venoso portal, y R, la resistencia vascular de todo el sistema portal. El incremento de uno o del conjunto de los factores aumenta y perpetúa la presión portal<sup>26</sup>. Las modificaciones en la resistencia del sistema venoso portal y esplácnico están determinadas por una serie de mediadores humorales, especialmente el óxido



nítrico (NO) y las prostaglandinas. El NO es un potente vasodilatador sobre músculo liso vascular a través de la guanilato ciclasa; se produce a nivel del endotelio del precursor L-arginina por la sintasa de NO. Su efecto vasodilatador en la circulación sistémica ocasiona disminución de la presión arterial sistémica y de la resistencia vascular sistémica, pulmonar y esplácnica, con retención de sodio e incremento del volumen plasmático. Su producción en la circulación esplácnica es esencial para el desarrollo del estado hiperdinámico en la hipertensión portal; además, existen factores que aumentan su producción, especialmente el estrés de pared vascular durante el incremento del flujo<sup>27-29</sup>.

En la etapa inicial de la hipertensión portal asociada con cirrosis hepática, existe incremento de la resistencia al flujo secundario a los cambios en la microcirculación por distorsión de la arquitectura, fibrosis y nódulos de regeneración. Por otro lado, existen modificaciones en el lumen vascular, secundario a vasoconstricción intrahepática primaria. La principal responsable es la liberación disminuida de óxido nítrico endotelial (eNOS) por diferentes mecanismos<sup>30</sup>. La sobreexpresión de caveolina, por las células endoteliales y las estelares hepáticas, inhibe la actividad del eNOS<sup>31</sup>. Existen otras sustancias vasoconstrictoras involucradas en el incremento del tono vascular intrahepático. Los miofibroblastos localizados en áreas presinusoidales incrementan la producción de endotelinas. El segundo componente fisiopatológico de la hipertensión portal es el incremento del flujo sanguíneo, determinado por el flujo esplácnico hacia la circulación portal. Esto está determinado por vasodilatación arterial esplácnica, que induce un estado hiperdinámico, con efectos directos en la circulación portal y sistémica. El mecanismo responsable de la vasodilatación aún se encuentra bajo investigación. Como compensación de esta vasodilatación arterial, existe vasoconstricción en otros complejos circulatorios (piel, renal, muscular, cerebral) para mantener la presión arterial sistémica.

La elevación de la presión portal en pacientes con cirrosis tiene un componente humoral, determinado por el sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) y el sistema nervioso simpático (SNS). La disminución de la resistencia vascular esplácnica inducida por el incremento en la presión portal produce elevación de norepinefrina y renina plasmática; a nivel hepático (vasculatura hepática y células estelares), existe producción elevada de angiotensina II, hormona antidiurética (ADH) y catecolaminas<sup>32</sup>. Por otro lado, se demostró que la traslocación bacteriana al espacio intersticial pudiese estar involucrada, especialmente por medio de la producción de endotoxinas y citocinas, que incrementan

los niveles de NO sérico, factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), con la vasodilatación subsiguiente<sup>33</sup>.

En la HPP la fisiopatología no está bien definida, el desarrollo de la hipertensión pulmonar es independiente de la causa de la hipertensión portal y de la gravedad de esta<sup>5,6</sup>. Los principales factores involucrados en la HPP son la vasoproliferación, la resistencia aumentada al flujo arterial y la disminución en la expresión de las prostaciclina (prostaglandina I<sub>2</sub>) en las arterias pulmonares<sup>34</sup>. El factor genético participa en pacientes con HAP idiopática donde se demostró la mutación heterocigota en el receptor de la proteína morfogénica ósea de tipo II y el gen del receptor de la activina parecido a la cinasa de tipo 1<sup>35,36</sup>; sin embargo, en pacientes con HPP no se demostraron dichos hallazgos. Es importante señalar que sujetos genéticamente susceptibles pueden desencadenar la enfermedad como respuesta a las señales intracelulares. Los hallazgos histopatológicos a nivel microvascular pulmonar son indistinguibles de las otras formas de hipertensión pulmonar y se caracterizan por los cambios obliterativos y proliferativos que conducen a un aumento de la resistencia en el territorio vascular pulmonar. A nivel arteriolar, es posible apreciar la presencia de arteriopatía plexiforme, hipertrofia de la media, fibrosis de la íntima, proliferación de la adventicia y necrosis fibrinoide. Asociado a lo anterior, se ha documentado la presencia de trombos y recanalización que resultan de trombosis *in situ* causada por daño endotelial, agregación plaquetaria y cierto estado de hipercoagulabilidad concomitante<sup>37-40</sup>. Se postula que el daño microvascular arteriolar se debe a un desbalance entre los mediadores vasodilatadores y vasoconstrictores a favor de estos últimos, que causan daño endotelial y remodelación, proliferación del endotelio y del músculo liso y trombosis *in situ*.

Por todo esto, al aumentar el flujo sanguíneo pulmonar se produce estrés en la pared vascular, que activa la cascada de eventos que lleva a los cambios histopatológicos de la HPP. Existen además mecanismos inflamatorios especialmente en el desarrollo de derivaciones portosistémicas y disminución en la capacidad fagocítica del hígado. La presencia de estas derivaciones permite el paso de componentes vasoactivos desde la circulación esplácnica a la pulmonar evitando el metabolismo hepático. Entre estos se han encontrado concentraciones elevadas de prostaglandinas F2- $\alpha$ , tromboxanos B2 y angiotensina I. Estas derivaciones también permiten la circulación de bacterias o endotoxinas del tracto gastrointestinal en la circulación pulmonar, incrementando el número de macrófagos

intravasculares pulmonares, y finalmente contribuyendo al desarrollo de la enfermedad vascular pulmonar. Otros factores postulados son las neurohormonas, como la serotonina y la endotelina 1 (ET-1)<sup>41</sup>; ambas pueden causar vasoconstricción y mitogénesis en las arterias pulmonares<sup>42,43</sup>. La disminución de la sintetasa de prostaglandinas es responsable de la vasodilatación en el territorio vascular pulmonar de estos pacientes, potenciando finalmente una interacción conjunta que lleva a una mayor vasoconstricción y proliferación del endotelio.

## Diagnóstico

Existen varias clasificaciones de la cirrosis hepática, de acuerdo a su morfología o comportamiento clínico<sup>44</sup>. La historia clínica tiene un papel determinante en la búsqueda de la etiología de la enfermedad.

Los síntomas clínicos sistémicos asociados a enfermedad hepática, como anorexia, pérdida de peso, escalofrío, náuseas o vómitos, no son específicos y con frecuencia ayudan poco en el diagnóstico; es importante tomar en cuenta todos aquellos antecedentes asociados a la enfermedad: historia familiar, empleo de medicamentos, consumo de alcohol, abuso de drogas, comportamiento sexual, enfermedades autoinmunes, métodos de contracepción, historia ocupacional y transfusional, entre otros. Los antecedentes familiares de enfermedad de Wilson, hemocromatosis o deficiencia de  $\alpha_1$ -antitripsina son ejemplos de transmisión autosómica recesiva; otros factores genéticos están involucrados en la cirrosis biliar primaria, la colangitis esclerosante y la hepatitis autoinmune. En países en vías de desarrollo, el consumo de alcohol está íntimamente ligado con la prevalencia de cirrosis. Su consumo se debe expresar y cuantificar en gramos de alcohol/día (consumo diario en ml x 0.79 x porcentaje de alcohol de la forma ingerida). Se postula que una ingesta de 160 g/día durante 15 años se relaciona con el desarrollo de cirrosis en hombres; la cifra puede ser menor en mujeres<sup>45</sup>. En pacientes con enfermedad hepática crónica, es importante confirmar la existencia de infección crónica por VHB, especialmente en aquellos con factores de riesgo (transfusiones, empleo de drogas intravenosas, exposición a individuos con ictericia, tatuajes, múltiples parejas sexuales). Por otro lado, se debe sospechar infección crónica por VHC ante el antecedente de exposición a productos sanguíneos o empleo previo y/o actual de drogas intravenosas.

La exploración física del paciente con cirrosis hepática está relacionada directamente con la existencia de insuficiencia hepática crónica (por ejemplo, telangectasias, eritema palmar, hipertrofia parotídea, ginecomastia,

contractura de tipo Dupuytren, atrofia testicular...); sin embargo, hasta el momento no existe una relación directa entre estas manifestaciones y la etiología, la extensión del daño hepático y el grado de hipertensión portal. La existencia de ictericia, prurito y manifestaciones dérmicas (hiperpigmentación, ictiosis, liquen plano) se puede desarrollar en pacientes con cirrosis biliar primaria, enfermedad de Wilson, hemocromatosis y hepatitis autoinmune.

Los exámenes de laboratorio y gabinete permiten determinar la existencia de daño hepático crónico. De forma frecuente existe elevación de 2-3 veces el valor de referencia de transaminasas (alanina aminotransferasa [ALT], aspartato aminotransferasa [AST]), prolongación del tiempo de trombina, hipoalbuminemia, ictericia (especialmente cuando coexiste obstrucción de la vía biliar), entre otros. Cuando existen factores de riesgo, es importante la búsqueda de antígeno de superficie para VHB, anticuerpos contra VHC, anticuerpos antimitocondriales y anticuerpos antinucleares en casos de hepatitis autoinmune o cirrosis biliar primaria. Los estudios de imagen (ultrasonido, tomografía, gammagrafía) evalúan la existencia de cambios macroscópicos hepáticos, como degeneración nodular o esplenomegalia. El estándar de oro para determinar la presencia de fibrosis es la biopsia hepática. Morfológicamente se divide en macronodular, cuando existen nódulos de > 3 mm de diámetro, y micronodular, en caso contrario. Cuando persiste elevación de ALT y AST, existe hepatitis crónica activa hasta en el 20% de los casos. Sin embargo, para confirmar el diagnóstico de cirrosis deben coexistir nódulos de regeneración<sup>46,47</sup>.

En 1980, se desarrolló la clasificación de la hipertensión portal tomando en cuenta la determinación de la conducta hemodinámica durante la toma de biopsia hepática transyugular: presinusoidal (intra y extrahepático) y hepático (intrahepático y postsinusoidal)<sup>48</sup> (Tabla 1). Por otro lado, recientemente se propuso otra clasificación que determina el sitio de localización de la máxima resistencia al flujo portal: pre, intra y posthepática. En la hipertensión portal de origen intrahepático existe obstrucción pre, post e intrasinusoidal<sup>48</sup> (Tabla 2).

Las manifestaciones clínicas asociadas con la hipertensión portal son la presencia de ascitis, la circulación colateral cutánea abdominal, la esplenomegalia y el sangrado digestivo asociado a várices esofágicas. A pesar de que la existencia de telangectasias se observa con mayor frecuencia en pacientes con cirrosis e hipertensión portal, no existe una relación directa entre el grado de su presencia y el de presión portal. El ultrasonido hepático permite sospechar su existencia cuando existe un diámetro portal superior a

**Tabla 1. Clasificación de la hipertensión portal basada en consideraciones anatómicas**

<b>Prehepática</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Trombosis de la vena porta</li> <li>- Trombosis de la vena esplénica</li> <li>- Fístula arteriovenosa esplácica</li> <li>- Esplenomegalia, debido a otras enfermedades sistémicas</li> </ul>
<b>Intrahepática</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hepatitis crónica independientemente de la causa</li> <li>- Budd-Chiari</li> <li>- Toxicidad por medicamentos</li> <li>- Falla hepática fulminante</li> <li>- Enfermedad venooclusiva</li> <li>- Enfermedades hepáticas con metástasis</li> <li>- Enfermedades mieloproliferativas</li> <li>- Hiperplasia nodular regenerativa</li> <li>- Peliosis hepática</li> <li>- Cirrosis biliar primaria</li> <li>- Sarcooidosis</li> <li>- Esquistosomiasis</li> <li>- Enfermedad de Wilson</li> </ul>
<b>Posthepática</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Enfermedad cardíaca (pericarditis constrictiva, miocardiopatía restrictiva)</li> <li>- Obstrucción de la vena cava inferior</li> </ul>

*Adaptado de Treiber, et al.<sup>48</sup>*

12 mm sin modificación durante el ciclo respiratorio. Para el diagnóstico hemodinámico de hipertensión portal existen cinco tipos de abordaje: cateterismo de las venas suprahepáticas por medio de catéter-balón, cateterismo portal por punción percutánea transhepática de la vena porta, cateterismo portal por punción transyugular transhepática de la vena porta, punción esplénica y cateterismo de vena mesentérica durante el periodo transquirúrgico. Lamentablemente y a pesar de existir numerosas publicaciones sobre su utilidad clínica, la determinación de presiones en el sistema portal sólo se emplea con fines de investigación, durante la colocación de derivaciones portosistémicas o durante el estudio hemodinámico para trasplante hepático; en el resto de pacientes, se confirma la existencia de hipertensión portal cuando se ha desarrollado ascitis y/o várices esofágicas, debido a que la presencia de ambas está determinada por un gradiente portosistémico > 8 mmHg<sup>22</sup>.

El proceso diagnóstico de la hipertensión pulmonar tiene como objetivo demostrar la presencia de la misma. La historia clínica nos permite evaluar el antecedente de enfermedad cardiovascular, pulmonar o aquellas entidades con influencia directa sobre la enfermedad. La evaluación radiográfica, el electrocardiograma (ECG) y el ecocardiograma transtorácico (ECOTT) orientan

**Tabla 2. Clasificación de la hipertensión portal basada en consideraciones funcionales**

<b>Presinusoidal</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Obstrucción venosa portal extrahepática                         <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pancreatitis, enfermedad tumoral, del tracto biliar</li> <li>• Flebitis, onfalitis</li> <li>• Estado de hipercoagulabilidad</li> <li>• Cirrosis asociada</li> </ul> </li> <li>- Hipertensión portal segmentaria (como trombosis venosa esplénica)                         <ul style="list-style-type: none"> <li>• Obstrucción venosa portal intrahepática</li> <li>• Esquistosomiasis</li> <li>• Fibrosis portal no cirrótica</li> <li>• Cirrosis biliar primaria</li> <li>• Sarcooidosis</li> <li>• Colangitis esclerosante</li> <li>• Fibrosis congénita hepática</li> <li>• Fístula hepática arterioportal</li> </ul> </li> </ul>
<b>Hipertensión portal no cirrótica sinusoidal</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hepatitis aguda</li> <li>- Toxicidad por vitamina A</li> <li>- Intoxicación</li> <li>- Toxicidad por vinil cloruro</li> <li>- Sífilis secundaria</li> <li>- Hiperplasia nodular regenerativa</li> </ul>
<b>Hipertensión portal postsinusoidal</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Enfermedad venooclusiva</li> <li>- Budd-Chiari</li> <li>- Pericarditis constructiva</li> <li>- Miocardiopatía restrictiva</li> </ul>

*Adaptado de Treiber, et al.<sup>48</sup>*

sobre su presencia y el efecto sobre estructuras vasculares y cardiovasculares. Para clasificar y determinar la gravedad de la hipertensión pulmonar, los complementos diagnósticos se dividen en estudios básicos, como las pruebas de función pulmonar, el gammagrama ventilatorio/perfusorio, los exámenes de laboratorio (citometría hemática, pruebas de funcionamiento hepático, estudios serológicos) y las pruebas de caminata de 6 min, y estudios confirmatorios de la etiología, como la ecocardiografía transesofágica, la tomografía pulmonar (helicoidal y de alta resolución), la angiografía pulmonar, la polisomnografía y la biopsia pulmonar<sup>49,50</sup>. El cateterismo cardíaco derecho (CCD) es el estándar de oro para el estudio de la hipertensión pulmonar, realiza una lectura directa de las presiones vasculares pulmonares y se complementa con el test de reactividad vascular pulmonar.

El diagnóstico clínico de la HPP se realiza 4-7 años después del diagnóstico de hipertensión portal, con o sin daño hepático crónico, disnea de esfuerzo e HAP en un estudio ecocardiográfico. La edad de presentación es en la quinta década de la vida, a diferencia de la HAP idiopática, que se presenta en la cuarta década. No

Tabla 3. Estadios de gravedad de la HPP

Variable	Normal	Leve	Moderada	Grave
Clase NYHA	–	I, II	II, III	III, IV
MPAP (mmHg)	15-24	25-34	35-44	> 45
Índice cardíaco (l/min <sup>-1</sup> /m <sup>2</sup> )	2.5-4	> 2.5	> 2.5	< 2.0
RVP (dynes/s/cm <sup>-5</sup> )	< 240	240-500	500-800	> 800
PAD (mmHg)	0-5	0-5	5-10	> 10
Pronóstico	–	Favorable	No definido	Pobre
Terapia específica	–	No	No definido	Sí
Reversibilidad después del OLT	–	Sí	No definido	No

NYHA: New York Heart Association; PAD: presión de aurícula derecha; OLT: trasplante de hígado ortotópico. Adaptado de Saleem<sup>5</sup>.

existe predominio de género en la presentación de la enfermedad. La clasificación de la HPP se basa en la gravedad de la hipertensión portal (Tabla 3)<sup>5,6,51-55</sup>. Antes de establecer el diagnóstico de HPP, se deben descartar la enfermedad pulmonar crónica (enfermedad pulmonar obstructiva crónica o enfermedades intersticiales), la enfermedad del sueño, el tromboembolismo crónico, la falla ventricular derecha y la enfermedad cardiovascular valvular<sup>51</sup>. En raras situaciones los síntomas de HPP pueden preceder a los de hipertensión portal; el riesgo de adquirir HPP aumenta con la duración de la hipertensión portal<sup>56-58</sup>.

En estadios iniciales las manifestaciones clínicas son mínimas; el síntoma inicial frecuente es la disnea de esfuerzos que, por su carácter inespecífico, obliga a efectuar el diagnóstico diferencial con otras condiciones asociadas al daño hepático crónico. Posteriormente, las manifestaciones clínicas están relacionadas con el grado de hipertensión portal, especialmente por ascitis, edema y/o sangrado digestivo. La disnea en reposo o durante el ejercicio (determinado durante la actividad diaria y con pruebas de ejercicio cardiopulmonar) es uno de los principales síntomas; otros incluyen síncope, dolor torácico, fatiga, hemoptisis y ortopnea. En la exploración física encontramos una elevada presión venosa yugular, segundo ruido cardíaco acentuado a nivel de válvula pulmonar, un soplo de insuficiencia tricuspídea, edema de miembros inferiores, ascitis y ocasionalmente edema generalizado<sup>59,60</sup>.

Los estudios de laboratorio nos permiten determinar la influencia de la presión portal sobre los diferentes órganos y sistemas; así mismo, proporcionan información sobre las complicaciones relacionadas con la misma. La espirometría es normal en este grupo de pacientes, aunque en ocasiones puede mostrar un patrón restrictivo leve, así como una reducción en la

capacidad de difusión pulmonar para el monóxido de carbono<sup>61,62</sup>. La radiografía de tórax sirve para descartar una enfermedad asociada<sup>63</sup>. La gasometría arterial nos evalúa la presencia de hipoxemia e hipocapnia, incremento en la presión alveolar de oxígeno (PA-aO<sub>2</sub>) y una disminución en la presión arterial de dióxido de carbono (PaCO<sub>2</sub>); el grado de hipoxemia es menor al desarrollado en el síndrome hepatopulmonar. El péptido natriurético tipo B puede ser útil en aquellos casos que muestran datos clínicos de insuficiencia ventricular derecha<sup>64</sup>. La tomografía computarizada (TC) de tórax puede ser normal o demostrar incremento del diámetro principal de la arteria pulmonar principal o aumento del tamaño del corazón a expensas de cavidades derechas en ausencia de alteraciones del parénquima pulmonar. El ECG con frecuencia es anormal; se observa hipertrofia del ventrículo derecho, crecimiento de la aurícula derecha, desviación del eje a la derecha, taquicardia sinusal y bloqueo de rama derecha. El ecocardiograma Doppler transtorácico, no invasivo y altamente sensible, es el método ideal en la evaluación de la HPP; otros datos que nos aporta este estudio son: crecimiento de cavidades derechas, regurgitación tricuspídea, poscarga incrementada del ventrículo derecho y desplazamiento del *septum* interventricular. La ecocardiografía Doppler nos permite estimar la velocidad de la regurgitación tricuspídea y, por ende, la SPAP<sup>65,66</sup>. En pacientes candidatos a trasplante pulmonar, el hallazgo en el ECOTT de HAP tiene una sensibilidad del 97% y una especificidad del 77% para el diagnóstico de HAP de moderada a grave.

El diagnóstico confirmatorio de HPP se basa en los criterios hemodinámicos obtenidos durante el CCD, cuando se cumplen los criterios de HAP. En los pacientes con cirrosis la circulación es hiperdinámica, con elevado gasto cardíaco y baja resistencia vascular

sistémica, lo que puede elevar la MPAP, manteniendo la RVP normal o baja, en contraste con la HPP, en que la MPAP y la RVP están elevadas<sup>5,6</sup>.

## Pronóstico

La supervivencia de los pacientes con cirrosis hepática sin hipertensión portal descontrolada o complicaciones asociadas (encefalopatía hepática, insuficiencia renal) es mayor de 10 años; el abandono del consumo crónico de alcohol incrementa aún más esta cifra. La coexistencia de hipertensión portal progresiva disminuye la supervivencia hasta el 30% a los tres años de realizarse el diagnóstico. La complicación de sangrado por ruptura de várices esofágicas tiene una mortalidad del 30% durante cada episodio y existe recurrencia de sangrado hasta en el 72% de los casos en los siguientes seis meses. Por otro lado, la ascitis no refractaria no incrementa el riesgo de muerte, pero cuando se desarrolla en coexistencia con insuficiencia renal aguda y/o síndrome hepatorenal, la mortalidad a tres meses es del 90%<sup>67,68</sup>.

La HAP idiopática sin tratamiento tiene una supervivencia media de 2.8 años desde el momento de diagnóstico, y sólo del 35% de los pacientes a los cinco años de seguimiento. Sin embargo, actualmente existen diferentes modalidades de tratamiento que han incrementado la respuesta y, por ende, el pronóstico de la enfermedad. El tratamiento con inhibidores de fosfodiesterasa, análogos de prostaciclina e inhibidores de endotelina ha modificado la calidad de vida de los pacientes, y ha mejorado y/o disminuido el deterioro en la clase funcional. Por otro lado, en presencia de hipertensión pulmonar asociada a otras enfermedades, la supervivencia está directamente relacionada con la enfermedad de base y su progresión<sup>54,55</sup>.

Swanson, et al. reportaron en 2003 una mortalidad del 58% al año del diagnóstico de HPP. La supervivencia a cinco años en estos pacientes es del 30% y la causa de muerte fueron complicaciones hepáticas y falla ventricular derecha<sup>67</sup>. En comparación con la HAP idiopática, los pacientes con HPP tienen una mejor sobrevida, que se ha demostrado en un estudio retrospectivo previo al uso de prostaciclina, en donde se observó una sobrevida de 57 meses para los pacientes con HPP en comparación con los 31 meses en el grupo idiopático. En la serie de la Clínica Mayo se reporta una sobrevida a uno, dos y cinco años en pacientes con HPP del 71, 58 y 44%, respectivamente, independientemente del estado de la enfermedad. No existe aún suficiente evidencia que sustente el tratamiento médico en esta

entidad, debido a la falta de ensayos aleatorios que evalúen las diferentes alternativas farmacológicas<sup>69</sup>. Actualmente existen diferentes modalidades de tratamiento que incluyen análogos de prostaglandinas, inhibidores de fosfodiesterasa 5 e inhibidores de endotelina, que han mostrado su eficacia en la mejoría de los síntomas, la capacidad al ejercicio y la clase funcional<sup>70-73</sup>. El uso de cortocircuitos portosistémicos transyugulares (TIPS) no se recomienda porque pueden deteriorar la función circulatoria pulmonar<sup>74</sup>.

## Conclusión

La cirrosis hepática es el resultado de una serie de cambios estructurales de la arquitectura hepática en respuesta al daño tisular y los diferentes procesos de regeneración celular. Están involucrados procesos fisiopatológicos que incluyen señales celulares, respuesta inmune y factores hemodinámicos que, en conjunto, perpetúan el daño y la fibrosis subsiguiente. La hipertensión portal se desarrolla por las modificaciones en el parénquima y por el incremento del tono vascular; este último tiene origen en diferentes señales celulares de origen local y vascular esplácnico.

La HPP es la conjunción de hipertensión portal e hipertensión pulmonar, resultado de factores hemodinámicos, celulares, humorales que inducen hipertrofia arterial pulmonar, trombosis y vasoconstricción. Las manifestaciones clínicas tienen gran semejanza con la HAP idiopática, por tener un proceso fisiopatológico similar. La determinación temprana de modificaciones en la circulación pulmonar en los pacientes con hipertensión portal e HAP, en conjunto con la aplicación oportuna de las nuevas modalidades de tratamiento, permitirá modificar el pronóstico y la calidad de vida de este grupo selecto de pacientes, que hasta hace algunos años presentaban un deterioro funcional progresivo hasta la muerte.

## Bibliografía

1. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2008;371:838-51.
2. Burroughs AK, Thalheimer U. Hepatic Venous Pressure Gradient in 2010: Optimal. *Measurement Is Key*. *Hepatology*. 2010;51:1894-96.
3. Badesh DB, Champion HC, Sánchez MA, et al. Diagnosis and Assessment of Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54: S55-66.
4. Task Force for Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of European Society of Cardiology (ESC); European Respiratory Society (ERS); International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT), et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2009;34(6):1219-63.
5. Saleemi S. Portopulmonary hypertension. *Ann Thorac Med*. 2010;5:5-9.
6. Krowka MJ. Portopulmonary hypertension: diagnostic advances and caveats. *Liver Transpl*. 2003;32:2177-8.
7. Roberts KE, Fallon MB, Krowka MJ, et al. Genetic risk factors for portopulmonary hypertension in patients with advanced liver disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179: 835-42.
8. Kuo PC, Plotkin JS, Gaine S, et al. Portopulmonary hypertension and the liver transplant candidate. *Transplantation*. 1999;67:1087-93.



9. Naveau S, Giraud V, Ganne N, et al. Patients with alcoholic liver disease hospitalized in gastroenterology. A national multicenter study. *Gastroenterol Clin Biol*. 2001;25(2):131-6.
10. Monterrubio D, Marin EL, Larrauri JR, Gusman-Carrera R, Romero M. Epidemiología de la cirrosis hepática en la ciudad de Puebla. *Rev Gastro Mex* 1987 (52)3;175-8.
11. Poo JL, Delgadillo-Torre A, López-Fuerte F, et al. Consenso mexicano sobre diagnóstico y tratamiento de la cirrosis hepática. 02/03/09 [Internet] Disponible en: <http://hepatologia.org.mx/LineamientosdelConsenso-deCirrosis.pdf>.
12. Rodríguez-Hernández H, Jacobo-Karam JS, Castañón-Santillán MC, Arámbula-Chávez M, Martínez-Aguilar G. Supervivencia de pacientes con cirrosis hepática en el Hospital General Regional del IMSS, Durango. *Gac Med Mex*. 2002;138:325-31.
13. Méndez-Sánchez N, Villa AR, Chávez-Tapia NC, et al. Trends in liver disease prevalence in Mexico from 2005 to 2050 through mortality data. *Ann Hepatol*. 2005;4:52-5.
14. McLaughlin V. Classification and epidemiology of pulmonary hypertension. *Cardiol Clin*. 2004;22:327-41.
15. Lebrech D, Capron JP, Benhamou JP. Primary pulmonary hypertension and portal hypertension. *Am Rev Respir Dis*. 1979;120:849-56.
16. Portmann R, Stewart S, Higenbottam TW, Clayton PT, Lloyd JK, Williams R. Nodular transformation of liver associated with portal and pulmonary artery hypertension. *Gastroenterology*. 1993;104: 616-21.
17. Budhiraja R, Hassoun PM. Portopulmonary Hypertension: A Tale of Two Circulation. *Chest*. 2003;123:562-76.
18. McDonnell PJ, Toye PA, Hutchins GM. Primary pulmonary hypertension and cirrhosis: are they related. *Am Rev Respir Dis* 1983;127(4):437-41.
19. Snouber JM, Malik GM. Hepatopulmonary Syndrome and portopulmonary hypertension. *JK-Practitioner*. 2004;11:60-1.
20. Ferrell L. Liver pathology: cirrhosis, hepatitis, and primary liver tumors. update and diagnostic problems. *Mod Pathol*. 2000;13:679-704.
21. Rodríguez-Villarrupla A, Fernández M, Bosch J, García Pagán JC. Current concepts on the pathophysiology of portal hypertension. *Ann Hepatol*. 2007;6:28-36.
22. Boyer TD. Portal hypertensive hemorrhage. Pathogenesis and risk factors. *Semin Gastrointest Dis*. 1995;6:125-33.
23. Kapoor D, Sarin SK. Pathophysiology of portal hypertension. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002;17:S482-7.
24. Comar KM, Sanyal AJ. Portal hypertensive bleeding. *Gastroenterol Clin North Am*. 2003;32:1079-105.
25. Bosch J, García-Pagán JC. Complications of cirrhosis. I. Portal hypertension. *J Hepatol*. 2000;32:141-56.
26. Gupta TK, Chen L, Groszmann RJ. Pathophysiology of portal hypertension. *Clin Liver Dis*. 1997;1:2-15.
27. Ozaki M, Kawashima S, Yamashita T, et al. Reduced hypoxic pulmonary vascular remodeling by nitric oxide from the endothelium. *Hypertension*. 2001;37:322-7.
28. Morales-Ruiz M, Cejudo-Martin P, Fernández-Varo G. Transduction of the liver with activated Akt normalizes portal pressure in cirrhotic rats. *Gastroenterology*. 2003;125:522-31.
29. La Villa G, Barletta G, Pantaleo P, et al. Hemodynamic, renal, and endocrine effects of acute inhibition of nitric oxide synthase in compensated cirrhosis. *Hepatology*. 2001;34:19-27.
30. Fevery J, Roskams T, Van de Castele M, et al. NO synthase in the liver, prospects of in vivo gene transfer. *Digestion*. 1998;59 Suppl 2:58-9.
31. Shah V, Totuner M, Haddad F, et al. Impaired endothelial nitric oxide synthase activity associated with enhanced caveolin binding in experimental cirrhosis in the rat. *Gastroenterology*. 1999;117:1222-8.
32. Reynaert H, Thompson MG, Thomas T. Hepatic stellate cells: role in microcirculation and pathophysiology of portal hypertension. *Gut*. 2002;50:571-80.
33. Montaña LA, Meza JJ. Patogénesis de la hipertensión portal. *Rev Invest Clin*. 2005;57:596-607.
34. Turder RM, Cool CD, Geraci MW, et al. Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:1925-32.
35. Deng Z, Morse JH, Slager SL. Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am J Hum Genet*. 2000;67:737-44.
36. Harrison RE, Flanagan JA, Sankela M, et al. Molecular and functional analysis identifies ALK-1 as the predominant cause of pulmonary hypertension related to hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet*. 2003;40:865-71.
37. Boutet K, Montani D, Jaïs X, et al. Therapeutic Advances in Pulmonary Arterial Hypertension. *Ther Adv Resp Dis*. 2008;2:249-65.
38. Lee SD, Shroyer KR, Markham NE, Cool CD, Voelkel NF, Tudor RM. Monoclonal endothelial cell proliferation is present in primary but not secondary pulmonary hypertension. *J Clin Invest*. 1998;101:927-34.
39. Steiner MK, Syrkina OL, Kolliputi N, Mark EJ, Hales CA, Waxman AB. Interleukin-6 overexpression induces pulmonary hypertension. *Circ Res*. 2009;104:236-44.
40. Keyes JW, Wilson GA, Quinones JD. An evaluation of lung uptake of colloid during liver imaging. *J Nucl Med*. 1973;14:687-91.
41. Alam I, Bass NM, Bacchett P. Hepatic tissue levels of endothelin-1 correlate with severity of chronic liver disease and ascites. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:199-203.
42. Kereveu A, Callebert J, Humbert M. High plasma serotonin levels in primary pulmonary hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:2233-9.
43. Beaudry P, Hadangue A, Callebert J. Blood and plasma 5-hydroxytryptamine levels in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 1994;20:800-3.
44. Ginés P, Quintero E, Arroyo V, Terés J, Bruguera M, Rimola A. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology*. 1987;7:122-8.
45. Saunders JB, Davis M, Williams R. Do women develop alcoholic liver disease more readily than men? *Br Med J*. 1981;282:1140-3.
46. Hulcrantz R, Glaumann H, Lindberg G. Liver investigation in 149 asymptomatic patients with moderately elevated activities of serum aminotransferases. *Scand J Gastroenterol*. 1989;21:109-15.
47. Smith LG, Camilo ME, Dick R. Percutaneous transhepatic portography in the assessment of portal hypertension. *Gastroenterology*. 1980;78: 197-202.
48. Treiber G, Csepregi A, Malfertheiner P. The pathophysiology of portal hypertension. *Dig Dis*. 2005;23:6-10.
49. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardio*. 2004;43:40s-7.
50. Schannwell CM, Steiner S, Strauer BE. Diagnostics in pulmonary hypertension. *J Physiol Pharmacol*. 2007;58:591-602.
51. Marius MH, Michael JK, Christian PS. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Lancet*. 2004;363:1461-8.
52. Radulescu D, Duncea C, Donca V. Hepatic cirrhosis associated with arterial pulmonary hipertensión. *Rom J Gastroenterol*. 2004;13:341-3.
53. Swanson KL, Krowka MJ. Screen for portopulmonary hypertension, especially in liver transplant candidates. *Cleve Clin J Med*. 2008;75:121-36.
54. Chemla D, Castelain V, Hervé P, Lecarpentier Y, Brimiouille S. Haemodynamic evaluation of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2002;20: 1314-31.
55. Krowka MJ, Plevak DJ, Findlay JY, Rosen CB, Wiesner RH, Krom RA. Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary-related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. *Liver Transpl*. 2000;6:443-50.
56. Hadangue A, Benhayoun MK, Lebrech D, Benhamou JP. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: prevalence and relation to splanchnic hemodynamics. *Gastroenterology*. 1991;100:520-8.
57. Auletta M, Oliviero U, Iasiuolo L, Scherillo G, Antonello S. Pulmonary hypertension associated with liver cirrhosis: an echocardiographic study. *Angiology*. 2000;51:1013-20.
58. Herve P, Lebrech D, Brenot F, Simonneau G, Humbert M, Sitbon O. Pulmonary vascular disorders in portal hypertension. *Eur Respir J*. 1998;11:1153-66.
59. Krowka MJ. Pulmonary hypertension: diagnostics and therapeutics. *Mayo Clin Proc*. 2000;75:625-30.
60. Gaine S. Pulmonary hypertension. *JAMA*. 2000;284:3160-8.
61. Kawut SM, Krowka MJ, Trotter JF, et al. Clinical risk factors for portopulmonary hypertension. *Hepatology*. 2008;48:196-203.
62. Kuo PC, Plotkin JS, Johnson LB, Howell CD, Laurin JM, Bartlett ST. Distinctive clinical features of portopulmonary hypertension. *Chest*. 1997;112:980-6.
63. Chan T, Palevsky HI, Miller WT. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: findings on chest radiographs. *Am J Roentgenol*. 1988;151:909-14.
64. Nagaya N, Nishikimi T, Okano Y, et al. Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:2011-11.
65. Kim WR, Krowka MJ, Plevak DJ, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the assessment of pulmonary hypertension in liver transplant candidates. *Liver Transpl*. 2000;6:453-8.
66. Torregrosa M, Genesca J, González A, et al. Role of Doppler echocardiography in the assessment of portopulmonary hypertension in liver transplantation candidates. *Transplantation*. 2001;71:572-4.
67. Swanson KL, Mc Goon MD, Krowka MJ. Survival in portopulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:A683.
68. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Herve P, Fallon MB. Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD). *Eur Respir J*. 2004;24:861-80.
69. Hoepfer MM, Halank M, Marx C, Hoeffken G, Seyfarth HJ, Schauer J. Bosentan therapy for portopulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2005;25:502-8.
70. Sitbon O, Badesch DB, Channick RN, Frost A, Robbins IM, Simonneau G. Effects of the dual endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension: a 1-year follow-up study. *Chest*. 2003;124:247-54.
71. Callejas Rubio JL, Salmerón Escobar J, González-Calvin J, Ortego Centeno N. Successful treatment of severe portopulmonary hypertension in a patient with Child C cirrhosis by sildenafil. *Liver Transpl*. 2006; 12:690-1.
72. Chua R, Keogh A, Miyashita M. Novel use of sildenafil in the treatment of portopulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24: 498-500.
73. Makisalo H, Koivusalo A, Vakkuri A, Hockerstedt K. Sildenafil for portopulmonary hypertension in a patient undergoing liver transplantation. *Liver Transpl*. 2004;10:945-50.
74. Van der Linden P, Le Moine O, Ghysels M, Ortez M, Deviere J. Pulmonary hypertension after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: effects on right ventricular function. *Hepatology*. 1996;23: 982-7.

## La piel y el sistema endocrinológico

Rodrigo Valdés-Rodríguez<sup>1</sup>, Bertha Torres-Álvarez<sup>1</sup>, Jorge González-Muro<sup>1</sup> y Paloma Almeda-Valdés<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Dermatología, Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto, Universidad Autónoma de San Luis Potosí; <sup>2</sup>Departamento de Endocrinología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México, D.F.

### Resumen

La piel es un órgano estrechamente relacionado con el sistema endocrino. El sistema endocrino participa en el desarrollo y funcionamiento normal de la piel. La mayoría de las hormonas tienen efectos en la piel, la unidad pilosebácea, las glándulas sudoríparas ecrinas y apocrinas a través de receptores localizados en estos órganos. Por otra parte, en la piel ocurre la síntesis de diferentes hormonas, por lo que también se puede considerar como un órgano endocrino. En este artículo se presenta una revisión de los efectos de algunas hormonas en la piel.

**PALABRAS CLAVE:** Piel. Folículo piloso. Glándula sebácea. Hormona.

### Abstract

The skin is an organ closely related to the endocrine system. The endocrine system has an important role in the skin development and its normal physiology. Skin, pilosebaceous unit, eccrine, and apocrine sweat glands have hormonal receptors and are targets of hormones. On the other hand, the skin synthesizes a variety of hormones and thus it may be considered as an endocrine organ. This article is an overview of the effects of some hormones on the skin.

**KEY WORDS:** Skin. Hair follicle. Sebaceous gland. Hormone.

## Introducción

El avance en el conocimiento ha puesto en evidencia la estrecha relación entre el sistema endocrino y la piel. Las hormonas juegan un papel fundamental en el desarrollo, maduración y funcionamiento normal de las estructuras que forman la piel y sus anexos: pelo, uñas, glándulas sebáceas, glándulas sudoríparas ecrinas y apocrinas<sup>1</sup>. Por otra parte, la piel tiene la capacidad de producir hormonas y sustancias con actividad parecida a hormonas necesarias para su funcionamiento normal, por lo que se puede considerar como un órgano endocrino<sup>2,3</sup>.

El objetivo de este artículo es hacer una revisión de los efectos de algunas hormonas en la piel y sus anexos.

## Estructura de la piel

La piel está constituida por tres capas, la epidermis, la dermis y la hipodermis o tejido celular subcutáneo. La epidermis está formada por estratos celulares en donde se encuentran diferentes tipos de células: queratinocitos, melanocitos, células de Langerhans y células de Merkel. El estrato basal es el más profundo y está en constante división. Los queratinocitos en esta capa expresan principalmente queratinas 5 y 14. El estrato espinoso está constituido por queratinocitos que expresan queratinas 2 y 11. El estrato granuloso se compone de células aplanadas que contienen gránulos de queratohialina. El estrato más externo, llamado estrato córneo, está compuesto por queratina y células sin núcleo.

Los queratinocitos representan el 80% de las células en la epidermis y producen queratina, que es la principal proteína estructural de la epidermis<sup>4</sup>. Los melanocitos se localizan en el estrato basal y su principal

### Correspondencia:

\*Paloma Almeda Valdés

Vasco de Quiroga, 15

Col. Sección XVI, C.P. 14000, México, D.F.

E-mail palomaalmeda@yahoo.com

Fecha de recepción en versión modificada: 23-03-2012

Fecha de aceptación: 26-03-2012

función es la producción de melanina. La melanina se transfiere a los queratinocitos y al cabello, y produce el patrón de coloración de la piel<sup>5,6</sup>. Las células de Langerhans se originan en la médula ósea, en la epidermis se encuentran principalmente en el estrato espinoso y funcionan como presentadoras de antígenos. Finalmente, las células de Merkel, localizadas en el estrato basal, expresan queratina 20 y contienen gránulos en donde almacenan diversos neuropéptidos. Funcionan como mecanorreceptores y probablemente modulan la excitabilidad de las neuronas en la piel<sup>7</sup>.

La dermis está formada por tejido conectivo, sustancia fundamental y células. Protege la epidermis, plexos vasculares y nerviosos. Está en continuo recambio y su grosor varía de acuerdo a la localización anatómica. La dermis papilar o superficial forma proyecciones cónicas (papilas dérmicas) que alternan con puentes de epidermis para incrementar la superficie de contacto entre la dermis y la epidermis, permitiendo una mejor adhesión entre estas capas. Contiene células como fibroblastos, dendrocitos y mastocitos, vasos sanguíneos y terminaciones nerviosas. Está formada por fibras de colágeno y fibras elásticas. La dermis reticular o profunda está formada por haces de colágeno y fibras elásticas gruesas, contiene las partes más profundas de los apéndices cutáneos, plexos vasculares y nerviosos.

La mayoría de las fibras de la dermis están hechas de colágeno de tipo I y III, y son responsables de la resistencia mecánica de la piel. Otras fibras formadas por elastina son responsables de la elasticidad de la piel.

La sustancia fundamental se compone de moléculas que llenan el espacio entre las fibras y las células de la dermis, y contiene principalmente glucoproteínas y proteoglicanos que interactúan con los componentes celulares y las fibras de la dermis.

Los fibroblastos son las principales células de la dermis, sintetizan las fibras y la sustancia fundamental. Los dendrocitos son una población heterogénea de células dendríticas; se reconocen al menos dos tipos en la dermis humana. Las células cebadas tienen su origen en la médula ósea y se localizan en la dermis perivascular y perianexal.

La hipodermis está formada por tejido adiposo, es la parte más profunda de la piel y la separa de las aponeurosis o del periostio. Tiene una función importante en la termorregulación, el aislamiento, el almacenamiento de energía y la protección del daño mecánico. Las principales células de la hipodermis son adipocitos<sup>8</sup>.

El pelo tiene diferentes fases de crecimiento: activa o anágeno, apoptosis o catágeno y de reposo o telógeno. Las glándulas sudoríparas ecrinas se distribuyen en toda la superficie corporal, mientras que las apocrinas se encuentran solamente en las axilas, la región anogenital, el conducto auditivo externo, los párpados y la región mamaria<sup>4</sup>.

## Interacción de las hormonas con la piel

### **Hormona del crecimiento (HC)**

La HC se sintetiza en la hipófisis anterior y estimula la producción del factor de crecimiento parecido a la insulina de tipo 1 (IGF-1) en el hígado. Se ha demostrado la presencia de receptores para la HC y el IGF-1 en el bulbo del pelo y en la glándula sebácea, en cuya diferenciación participan estas hormonas<sup>9</sup>.

La HC y el IGF-1 incrementan la producción de sebo; ambos actúan de manera directa en el sebocito mediante diferentes mecanismos. Aunque se ha relacionado el acné con los niveles de andrógenos, la producción máxima de sebo a la mitad de la adolescencia coincide con los niveles máximos de HC e IGF-1; posteriormente, al disminuir sus niveles, disminuye también la producción de sebo, mientras que los niveles de andrógenos continúan elevados<sup>10</sup>.

El tratamiento local con HC recombinante incrementa la producción de IGF-1 y favorece la migración de queratinocitos y la proliferación de fibroblastos<sup>11,12</sup>. Además, acelera la reparación tisular de heridas al aumentar el depósito de colágeno en la dermis<sup>13</sup>.

Los individuos con deficiencia aislada de HC y resistencia a HC presentan signos de envejecimiento temprano como piel seca, delgada y arrugada. Por otra parte, en individuos con acromegalia e incremento de niveles de HC se observa un incremento en la producción de sebo. En roedores la supresión de la expresión del gen de la HC resulta en piel delgada, con menos colágeno, con aumento en el tejido adiposo subcutáneo y glándulas sebáceas pequeñas<sup>14,15</sup>.

### **Prolactina (PRL)**

La PRL es una hormona polipeptídica sintetizada y liberada por los lactotropos en la hipófisis anterior. Tiene un papel predominante durante la lactancia<sup>16</sup>. En humanos se ha demostrado la expresión de PRL y su receptor en fibroblastos de la dermis<sup>17</sup>, queratinocitos<sup>18</sup>, glándulas sudoríparas<sup>19</sup> y folículos pilosos<sup>20</sup> de forma variable de acuerdo con la localización anatómica.

La PRL participa en procesos fisiológicos y patológicos de la piel<sup>21</sup>. En la glándula sebácea la PRL estimula la producción de sebo. El tratamiento con agonistas dopaminérgicos, que inhiben la secreción de PRL, está asociado con disminución de la producción de sebo. Este efecto se atribuye a la disminución de la concentración de PRL y de andrógenos<sup>22,23</sup>.

La PRL es un potente modulador autocrino del crecimiento del pelo. *In vitro* la PRL reduce la proliferación e incrementa la apoptosis de los queratinocitos del bulbo del folículo piloso. El tratamiento de folículos pilosos con PRL a altas dosis inhibe la elongación de la matriz del pelo y transforma los folículos de la fase de anágeno a catágeno<sup>20</sup>.

### **Hormona liberadora de tirotrópina (TRH), hormona estimulante de la tiroides (TSH), triyodotironina (T3) y tiroxina (T4)**

Las hormonas que participan en el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides tienen efectos en la piel y sus anexos. La TRH se produce en el núcleo paraventricular del hipotálamo y regula la síntesis de la TSH en la hipófisis<sup>24-27</sup>.

Los folículos pilosos en la piel cabelluda expresan TRH y su receptor, los mismos que responden a la estimulación por TRH. La TRH promueve el crecimiento del cabello, prolonga el anágeno y antagoniza el catágeno disminuyendo el factor de crecimiento tisular  $\beta 2$  (TGF- $\beta 2$ ), el cual es un inductor de la regresión del folículo piloso<sup>24</sup>. La TRH aumenta la proliferación e inhibe la apoptosis de los queratinocitos del bulbo del folículo piloso y adicionalmente favorece la pigmentación del cabello<sup>28</sup>. La TRH regula también la expresión de PRL y su receptor en ciertos componentes de la piel. En los folículos pilosos, la administración de TRH incrementa la inmunorreactividad para PRL y su receptor<sup>29,30</sup>.

La epidermis humana es fuente extrahipofisaria y blanco de las acciones de la TSH. La producción de TSH en la epidermis está regulada positivamente por la TRH y negativamente por las hormonas tiroideas. El tratamiento de queratinocitos con TSH promueve su diferenciación y probablemente su proliferación<sup>26,31</sup>. Además, se ha demostrado expresión de TSH y receptor de TSH (TSH-R) en folículos pilosos. En los folículos pilosos la TSH aumenta la expresión de actina  $\alpha$  del músculo liso y la estimulación del TSH-R modula la expresión de genes como el de queratina 5, que participa en la capacitación para tolerar estrés mecánico y no mecánico<sup>32</sup>.

Los niveles de T3 y T4 alteran la estructura y función de la piel y los folículos pilosos. En el folículo piloso la T3 y la T4 aumentan la expresión de queratina 6 y disminuyen la de queratina 14<sup>33</sup>. Las hormonas tiroideas aumentan la proliferación de los queratinocitos de la matriz y reducen su apoptosis<sup>34</sup>. En folículos pilosos la T4 prolonga la duración del anágeno, posiblemente a través de la disminución de TGF- $\beta 2$ . Los folículos pilosos humanos expresan monodesyodasas D2 y D3, lo cual sugiere que pudieran tener capacidad de metabolizar hormonas tiroideas<sup>35</sup>. La T3 y la T4 estimulan la síntesis de melanina dentro del folículo<sup>36</sup>.

### **Calcio, proteína relacionada con hormona paratiroidea (PTHrP) y vitamina D**

El calcio es un regulador y modulador de la proliferación celular en la epidermis. Modula la proliferación y diferenciación de queratinocitos<sup>37</sup> y participa en las etapas tardías de la cicatrización<sup>38</sup>. Tiene efectos en proteínas que son importantes reguladoras del daño tisular, como calmodulina y cadherina, y está involucrado en la reparación de heridas por su papel en la hemostasia como factor IV<sup>39</sup>.

La PTHrP se conoce principalmente por su papel en la patogénesis de la hipercalcemia humoral relacionada con neoplasias. Sin embargo, se ha demostrado que es producida por diferentes tejidos normales, incluyendo la piel. La PTHrP producida por los queratinocitos regula su crecimiento y diferenciación. También regula la función de los fibroblastos en la dermis incrementado la secreción y expresión del factor de crecimiento de queratinocitos, también conocido como factor de crecimiento de fibroblastos 7, el cual funciona como un estimulador del crecimiento y diferenciación de las células epiteliales<sup>40</sup>.

La vitamina D se absorbe de los alimentos o se sintetiza en la piel por acción de la luz solar mediante una reacción fotoquímica que transforma el 7-dehidrocolesterol en provitamina D<sub>3</sub>. En el hígado se transforma en 25-hidroxivitamina D mediante la acción de la enzima 25-hidroxilasa, y en el riñón, mediante la acción de la enzima 1 $\alpha$ -hidroxilasa, se transforma en 1,25 dihidroxivitamina D<sub>3</sub>, la forma activa de la vitamina D. La vitamina D lleva a cabo sus acciones a través de la unión a su receptor nuclear que reconoce secuencias específicas en el ADN de genes blancos denominadas elementos de respuesta para vitamina D<sup>41,42</sup>. Los queratinocitos, las células de Langerhans, los macrófagos, los sebocitos y los melanocitos expresan las

enzimas requeridas para la síntesis de vitamina D<sup>43</sup>. En la piel la vitamina D disminuye la proliferación de los queratinocitos y favorece su diferenciación<sup>44</sup>. Los mecanismos responsables de los efectos de la vitamina D involucran la modulación de la expresión de genes responsables de la diferenciación de queratinocitos y mitógenos<sup>45</sup>. La vitamina D también tiene un efecto protector evitando la apoptosis de queratinocitos inducida por la luz ultravioleta<sup>46</sup>. *In vitro* la vitamina D suprime la proliferación de las células sebáceas y modula su ciclo celular<sup>43</sup>. La vitamina D participa en la regulación de la respuesta inmunológica, inhibe la maduración de las células dendríticas y favorece un fenotipo que suprime la actividad de las células T. Después de la estimulación con antígenos suprime la expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad II, estimula la producción de interleucina 10 y disminuye la de interleucina 12, lo cual resulta en la supresión de la actividad respuesta inmune de las células T<sup>45</sup>.

### **Hormona liberadora de corticotropina (CRH), proopiomelanocortina (POMC) y péptidos relacionados**

El eje hipotálamo-hipófisis-adrenal es activado en situaciones de estrés a través de la producción y liberación de CRH en el núcleo paraventricular del hipotálamo que estimula a su receptor en la hipófisis e induce la liberación de péptidos derivados de la POMC, entre los que se encuentran la hormona estimulante de los melanocitos (MSH), la adrenocorticotropina (ACTH) y la  $\beta$ -endorfina. La ACTH se une a su receptor en la glándula suprarrenal e induce la liberación de cortisol<sup>47</sup>.

En la piel humana se ha demostrado expresión del gen y producción de CRH, así como de su receptor<sup>48,49</sup>. Una variedad de señales cutáneas actúan como sensores del estrés, lo cual resulta en la producción y liberación CRH en los nervios dérmicos<sup>50</sup>.

Tanto en piel sana como en enfermedades tales como melanoma, carcinoma, queloides, psoriasis y alopecia cicatrizante se ha demostrado expresión del gen de POMC, producción de POMC y su procesamiento a ACTH, MSH y  $\beta$ -endorfina<sup>51,52</sup>. La expresión de estas hormonas está determinada por factores fisiológicos como la fase en el ciclo del cabello, la exposición a radiación ultravioleta, la liberación de citoquinas y otros mediadores<sup>53</sup>.

Los péptidos derivados de POMC estimulan la pigmentación de la piel. Los efectos de estos péptidos se

llevan a cabo a través de la interacción con los receptores para MSH y ACTH receptor para melanocortina (MC-R). Se ha demostrado inmunorreactividad para ACTH en la vaina externa del pelo, en donde controla la síntesis de melanina y la pigmentación del folículo piloso, y estimula la producción de cortisol<sup>52</sup>.

Las mutaciones en el gen que codifica al MC-R1 se manifiestan con defectos en pigmentación de la piel y el cabello, evidenciando la importancia de los efectos de estas hormonas en la pigmentación<sup>54</sup>.

La glándula sebácea también es un órgano blanco de los péptidos derivados de la POMC. Los sebocitos expresan receptores para MSH, ACTH y  $\beta$ -endorfina<sup>55</sup>. La ACTH y la MSH estimulan la lipogénesis y secreción de sebo<sup>56</sup>. La  $\beta$ -endorfina suprime la proliferación de los sebocitos e induce la síntesis de lípidos<sup>57</sup>. Las glándulas sebáceas son capaces de sintetizar colesterol *de novo* a partir de acetato, el cual es utilizado para la formación de membranas celulares y es secretado en el sebo. Para que suceda la esteroidogénesis a partir de colesterol, este debe ser transportado desde la membrana externa de la mitocondria hacia la membrana interna, proceso regulado por la proteína esteroidogénica reguladora aguda (StAR). Aunque el uso del colesterol sintetizado por las células sebáceas como sustrato para la síntesis de hormonas esteroideas no ha sido claramente demostrado, se ha encontrado expresión de StAR en la capa basal de la epidermis, sugiriendo la producción de esteroides en los queratinocitos en proliferación<sup>58</sup>, y se ha demostrado síntesis de cortisol en estas células a partir de pregnenolona<sup>59</sup>.

### **Estradiol**

El estrógeno con mayor actividad es el estradiol. Aproximadamente el 60% se sintetiza a partir de la testosterona por acción de la enzima aromatasas. La aromatasas convierte la androstenediona en estrona y la testosterona en estradiol. La estrona, a su vez, puede ser convertida en estradiol mediante la acción de la enzima  $17\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa<sup>60</sup>.

Los estrógenos participan en el proceso de envejecimiento de la piel, la pigmentación, el crecimiento del cabello y la producción de sebo. Específicamente tienen efectos en el grosor y en la humedad de la piel<sup>60,61</sup>.

El contenido de colágeno en la piel regula su elasticidad y fuerza. Las mujeres posmenopáusicas tienen disminución del contenido de colágeno comparadas con mujeres premenopáusicas<sup>62</sup>, y el tratamiento con estrógenos aumenta el contenido de colágeno de tipo I y III,



así como el grosor de la piel<sup>63,64</sup>. El factor de crecimiento transformante  $\beta$ , que promueve la producción de colágeno, está implicado en este efecto<sup>65</sup>.

La capacidad de la piel para retener agua está relacionada con el contenido de lípidos en el estrato córneo y con el contenido de glucosaminoglicanos de la dermis. El tratamiento con estrógenos incrementa la capacidad de retención de agua del estrato córneo y el contenido de glucosaminoglicanos, mucopolisacáridos y ácido hialurónico<sup>66</sup>. Estos efectos se asocian con disminución de las arrugas en la piel<sup>67</sup>.

Los estrógenos participan en la regulación de la pigmentación de la piel. Existe expresión de receptores para estrógenos en los melanocitos y el incremento de estrógenos se asocia con un incremento en la pigmentación relacionado con un aumento de la producción de melanina por estimulación de la actividad de la enzima tirosinasa. Existe un incremento de la pigmentación asociado al incremento de los niveles de estrógenos durante el embarazo o el uso de algunos anticonceptivos<sup>68</sup>.

El crecimiento del cabello es influenciado por la concentración de estrógenos; se ha demostrado que los folículos pilosos expresan las enzimas involucradas en la síntesis de estrógenos (5 $\alpha$ -reductasa, aromataza y 17 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa)<sup>69</sup>. Además, se ha observado expresión del receptor para estrógenos en folículos pilosos. En modelos animales el estradiol actúa retrasando el anágeno y prolongando la duración del telógeno<sup>70</sup>. Estos hallazgos contrastan con los hallazgos en humanos en los cuales el estradiol prolonga el anágeno. De hecho, durante el embarazo, la elevación de estrógenos se ha asociado con la prolongación del anágeno<sup>71</sup>.

Los estrógenos ejercen sus acciones a través de su interacción con receptores nucleares. El complejo receptor-ligando se une a secuencias específicas en el ADN de genes blanco para activar o suprimir su transcripción<sup>72</sup>. Adicionalmente, se ha puesto en evidencia la existencia de otras vías de acción de estrógenos a través de receptores en la superficie celular que actúan mediante segundos mensajeros<sup>73</sup>.

## Andrógenos

La testosterona es el andrógeno circulante más potente y se produce principalmente en los testículos, los ovarios y la corteza suprarrenal. Otros andrógenos, como la dehidroepiandrosterona (DHEA) y la DHEA sulfatada, se producen en la corteza suprarrenal, mientras que la androstenediona se produce principalmente en

la corteza suprarrenal, los ovarios y en menor cantidad en los testículos. Estos andrógenos son convertidos en testosterona y dehidrotestosterona (DHT). La DHT se sintetiza en órganos periféricos<sup>74</sup>. La testosterona y la DHT se unen al receptor de andrógenos (AR) y actúan a través de elementos de respuesta en genes blanco para regular su expresión<sup>75</sup>. El AR está presente en queratinocitos, sebocitos, glándulas sudoríparas, fibroblastos y melanocitos<sup>76</sup>. Se ha demostrado síntesis de andrógenos en la piel, principalmente en las glándulas sebáceas y sudoríparas<sup>77</sup>.

El crecimiento de las glándulas sebáceas y la producción de sebo en la pubertad son procesos dependientes de andrógenos<sup>78</sup>. Los andrógenos estimulan la proliferación de los sebocitos<sup>79,80</sup>; además, inducen el crecimiento de los folículos pilosos en áreas específicas, denominadas androgénicas, como la barba, las axilas y el pubis. Sin embargo, en la piel cabelluda de hombres predispuestos ocasionan acortamiento del anágeno y se asocian con el desarrollo de calvicie<sup>81</sup>.

Los andrógenos modulan el grosor de la dermis y la epidermis, estimulan la hiperplasia de la epidermis e inhiben la cicatrización<sup>82</sup>; además, se han implicado en la fisiopatología del acné, estimulan la producción de sebo y son importantes factores implicados en la comedogénesis e inflamación<sup>83</sup>.

## Insulina

La insulina es una hormona secretada por las células  $\beta$  del páncreas. Existe evidencia de que favorece la angiogénesis<sup>84</sup>. Se ha relacionado con aceleración del crecimiento del cabello. *In vitro*, se une al receptor de IGF-1 y es esencial para el crecimiento de folículos pilosos<sup>85</sup>. Adicionalmente, a dosis elevadas estimula la proliferación y diferenciación de los sebocitos<sup>10</sup>.

## Otras hormonas

La leptina, producida por los adipocitos, es una hormona que regula el peso corporal mediante la supresión del apetito y la estimulación del gasto energético. Su concentración en suero y la expresión de su gen correlacionan con el contenido de tejido adiposo<sup>86,87</sup>. En la piel se ha relacionado con la preservación y regeneración de la misma, así como con la progresión del ciclo del cabello. Promueve la cicatrización de heridas y modula el crecimiento del pelo al incrementar la actividad mitocondrial. Se ha relacionado con la inhibición del envejecimiento de la piel<sup>88</sup>.

Algunos factores de crecimiento estimulan la proliferación y migración de queratinocitos y otros inhiben su proliferación. En el primer grupo se encuentran el factor de crecimiento epidérmico, el factor de crecimiento de fibroblastos, el factor de crecimiento de hepatocitos, el factor de crecimiento nervioso, el IGF, el factor de crecimiento de granulocitos-macrófagos y endotelina 1. Los inhibidores incluyen la superfamilia del factor transformante  $\beta$  e interferón  $\gamma^{89}$ .

## Conclusiones

Existe información abundante en relación con la interacción entre el sistema endocrino y la piel y sus anexos. El conocimiento y estudio de la forma en que se llevan a cabo estas interacciones permitirá un mejor entendimiento de las manifestaciones dermatológicas de alteraciones endocrinológicas, y viceversa. Así mismo, en un futuro estas relaciones podrán tener implicaciones para el desarrollo de tratamientos de dichas alteraciones.

## Bibliografía

- Makrantonaki E, Zouboulis CC. Dermatoendocrinology. Skin aging. *Hautarzt*. 2010;61:505-10.
- Zouboulis CC. Human skin: an independent peripheral endocrine organ. *Horm Res*. 2000;54:230-42.
- Zouboulis CC. The skin as an endocrine organ. *Dermatoendocrinol*. 2009;1:250-2.
- Navarrete G. Histología de la piel. *Rev Fac Med UNAM*. 2003;46:130-3.
- Yamaguchi Y, Hearing VJ. Physiological factors that regulate skin pigmentation. *Biofactors*. 2009;35:193-9.
- Baxter LL, Loftus SK, Pavan WJ. Networks and pathways in pigmentation, health, and disease. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*. 2009;1:359-71.
- Boulais N, Misery L. The epidermis: a sensory tissue. *Eur J Dermatol*. 2008;18:119-27.
- Kanitakis J. Anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin. *Eur J Dermatol*. 2002;12:390-9.
- Deplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocr Rev*. 2000;21:363-92.
- Deplewski D, Rosenfield RL. Growth hormone and insulin-like growth factors have different effects on sebaceous cell growth and differentiation. *Endocrinology*. 1999;140:4089-94.
- Lee SW, Kim SH, Kim JY, Lee Y. The effect of growth hormone on fibroblast proliferation and keratinocyte migration. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2010;63:e364-9.
- Dioufa N, Schally AV, Chatzistamou I, et al. Acceleration of wound healing by growth hormone-releasing hormone and its agonists. *Zouboulis CC*. 2010;107:18611-5.
- Jørgensen PH, Oxlund H. Growth hormone increases the biomechanical strength and collagen deposition rate during the early phase of skin wound healing. *Wound Repair Regen*. 1996;4:40-7.
- Makrantonaki E, Schönknecht P, Hossini AM, et al. Skin and brain age together: The role of hormones in the ageing process. *Exp Gerontol*. 2010;45:801-13.
- Laron Z. Effects of growth hormone and insulin-like growth factor 1 deficiency on ageing and longevity. *Novartis Found Symp*. 2002;242:125-37.
- Goffin V, Bernichtein S, Touraine P, Kelly PA. Development and potential clinical uses of human prolactin receptor antagonists. *Endocr Rev*. 2005;26:400-22.
- Richards RG, Hartman SM. Human dermal fibroblast cells express prolactin. *J Invest Dermatol*. 1996;106:1250-5.
- Poumay Y, Jolivet G, Pittelkow MR, et al. Human epidermal keratinocytes upregulate expression of the prolactin receptor after the onset of terminal differentiation, but do not respond to prolactin. *Arch Biochem Biophys*. 1999;364:247-53.
- Robertson MT, Alho HR, Martin AA. Localization of prolactin-like immunoreactivity in grafted human sweat glands. *J Histochem Cytochem*. 1989;37:625-8.
- Foitzik K, Krause K, Conrad F, Nakamura M, Funk W, Paus R. Human scalp hair follicles are both a target and a source of prolactin, which serves as an autocrine and/or paracrine promoter of apoptosis-driven hair follicle regression. *Am J Pathol*. 2006;168:748-56.
- Foitzik K, Langan EA, Paus R. Prolactin and the skin: a dermatological perspective on an ancient pleiotropic peptide hormone. *J Invest Dermatol*. 2009;129:1071-87.
- Zouboulis CC. The sebaceous gland. *Hautarzt*. 2010;61:467-8.
- Zouboulis CC. Frontiers in sebaceous gland biology and pathology. *Exp Dermatol*. 2008;17:542-51.
- Gáspár E, Hardenbicker C, Bodó E, et al. Thyrotropin releasing hormone (TRH): a new player in human hair-growth control. *FASEB J*. 2010;24:393-403.
- Neumann S. Constitutively active thyrotropin and thyrotropin-releasing hormone receptors and their inverse agonists. *Methods Enzymol*. 2010;485:147-60.
- Bodó E. Thyroid-stimulating hormone, a novel, locally produced modulator of human epidermal functions, is regulated by thyrotropin-releasing hormone and thyroid hormones. *Endocrinology*. 2010;151:1633-42.
- Sugrue ML. The thyrotropin-releasing hormone gene is regulated by thyroid hormone at the level of transcription in vivo. *Endocrinology*. 2010;151:793-801.
- Paus R. A neuroendocrinological perspective on human hair follicle pigmentation. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2011;24:89-106.
- Langan EA, Ramot Y, Hanning A, et al. Thyrotropin-releasing hormone and oestrogen differentially regulate prolactin and prolactin receptor expression in female human skin and hair follicles in vitro. *Br J Dermatol*. 2010;162:1127-31.
- Galas L, Raoult E, Tonon MC, et al. TRH acts as a multifunctional hypophysiotropic factor in vertebrates. *Gen Comp Endocrinol*. 2009;164:40-50.
- Cianfarani F, Baldini E, Cavalli A, et al. TSH receptor and thyroid specific gene expression in human skin. *J Invest Dermatol*. 2010;130:93-101.
- Bodó E, Kromminga A, Bíró T, et al. Human female hair follicles are a direct, nonclassical target for thyroid-stimulating hormone. *J Invest Dermatol*. 2009;129:1126-39.
- Tiede S, Bohm K, Meier N, Funk W, Paus R. Endocrine controls of primary adult human stem cell biology: thyroid hormones stimulate keratin 15 expression, apoptosis, and differentiation in human hair follicle epithelial stem cells in situ and in vitro. *Eur J Cell Biol*. 2010;89:769-77.
- Ramot Y, Paus R, Tiede S, Zlotogorski A. Endocrine controls of keratin expression. *Bioessays*. 2009;31:389-99.
- Van Beek N, Bodó E, Kromminga A, et al. Thyroid hormones directly alter human hair follicle functions: anagen prolongation and stimulation of both hair matrix keratinocyte proliferation and hair pigmentation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:4381-8.
- Hall PF. The influence of hormones on melanogenesis. *Australas J Dermatol*. 1969;10:125-39.
- Hennings H, Michael D, Cheng C, Steinert P, Holbrook K, Yuspa SH. Calcium regulation of growth and differentiation in mouse epidermal cells in culture. *Cell*. 1980;9:245-54.
- Hunt TK, Hopf H, Hussain Z. Physiology of wound healing. *Adv Skin Wound Care*. 2000;13:6-11.
- Lansdown AB. Calcium: a potential central regulator in wound healing in the skin. *Wound Repair Regen*. 2002;10:271-85.
- Blomme EA, Sugimoto Y, Lin YC, Capen CC, Rosol TJ. Parathyroid hormone-related protein is a positive regulator of keratinocyte growth factor expression by normal dermal fibroblasts. *Mol Cell Endocrinol*. 1999;152:189-97.
- Lehmann B, Querings K, Reichrath J. Vitamin D and skin: new aspects for dermatology. *Exp Dermatol*. 2004;13:11-5.
- Henry HL. Vitamin D hydroxylases. *J Cell Biochem*. 1992;49:4-9.
- Krämer C, Seltmann H, Seifert M, Tilgen W, Zouboulis CC, Reichrath J. Characterization of the vitamin D endocrine system in human sebocytes in vitro. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2009;113:9-16.
- Reichrath J. Vitamin D and the skin: an ancient friend, revisited. *Exp Dermatol*. 2007;16:618-25.
- Reichrath J, Lehmann B, Carlberg C, Varani J, Zouboulis CC. Vitamins as hormones. *Horm Metab Res*. 2007;39:71-84.
- De Haes P, Garmyn M, Degreef H, Vantieghem K, Bouillon R, Segaeert S. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits ultraviolet B-induced apoptosis, Jun kinase activation, and interleukin-6 production in primary human keratinocytes. *J Cell Biochem*. 2003;89:663-73.
- Aguilera G. Corticotropin releasing hormone, receptor regulation and the stress response. *Trends Endocrinol Metab*. 1998;9:329-36.
- Nagahama M, Funasaka Y, Fernández-Frez ML, et al. Immunoreactivity of alpha-melanocyte-stimulating hormone, adrenocorticotropic hormone and beta-endorphin in cutaneous malignant melanoma and benign melanocytic naevi. *Br J Dermatol*. 1998;138:981-5.

49. Slominski A, Ermak G, Mazurkiewicz JE, Baker J, Wortsman J. Characterization of corticotrophin-releasing hormone (CRH) in human skin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:1020-4.
50. Slominski A, Wortsman J, Luger T, Paus R, Solomon S. Corticotropin releasing hormone and proopiomelanocortin involvement in the cutaneous response to stress. *Physiol Rev.* 2000;80:979-1020.
51. Wakamatsu K, Graham A, Cook D, Thody JD. Characterisation of ACTH peptides in human skin and their activation of melanocortin-1 receptor. *Pigment Cell Res.* 1997;10:288-97.
52. Slominski A, Wortsman J, Mazurkiewicz JE, et al. Detection of proopiomelanocortin-derived antigens in normal and pathological human skin. *J Lab Clin Med.* 1993;122:658-66.
53. Slominski A, Paus R, Wortsman J. On the potential role of proopiomelanocortin in skin physiology and pathology. *Mol Cell Endocrinol.* 1993;93:C1-6.
54. Valverde P, Healy E, Jackson I, Rees JL, Thody AJ. Variants of melanocyte-stimulating hormone receptor gene are associated with red hair and fair skin in humans. *Nature Genet.* 1995;11:328-30.
55. Zhang L, Anthonavage M, Huang Q, Li W, Eisinger M. Proopiomelanocortin peptides and botogenesis. *Ann NY Acad Sci.* 2003;994:154-61.
56. Thody AJ, Shuster S. Control and function of sebaceous glands. *Physiol Rev.* 1989;69:383-416.
57. Zouboulis CC, Böhm M. Neuroendocrine regulation of sebocytes – a pathogenetic link between stress and acne. *Exp Dermatol.* 2004;13 Suppl 4:31-5.
58. Chen W, Tsai SJ, Liao CY, et al. Higher levels of steroidogenic acute regulatory protein and type I 3beta-hydroxysteroiddehydrogenase in the scalp of men with androgenetic alopecia. *J Invest Dermatol.* 2006;126:2332-5.
59. Hannen RF, Michael AE, Jaulim A, Bhogal R, Burrin JM, Philpott MP. Steroid synthesis by primary human keratinocytes; implications for skin disease. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011;404:62-7.
60. Verdier-Sévrain S, Bonté F, Gilchrist B. Biology of estrogens in skin: implications for skin aging. *Exp Dermatol.* 2006;15:83-94.
61. Verdier-Sévrain S. Effect of estrogens on skin aging and the potential role of selective estrogen receptor modulators. *Climacteric.* 2007;10:289-97.
62. Affinito P, Palomba S, Sorrentino C, et al. Effects of postmenopausal hypoestrogenism on skin collagen. *Maturitas.* 1999;33:239-47.
63. Callens A, Valliant L, Lecomte P, Berson M, Gall Y, Lorette G. Does hormonal skin aging exist? A study of the influence of different hormone therapy regimens on the skin of postmenopausal women using non-invasive measurement techniques. *Dermatology.* 1996;193:289-94.
64. Maheux R, Naud F, Rioux M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study on the effect of conjugated estrogens on skin thickness. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;170:642-9.
65. Ashcroft G S, Dodsworth J, Van Boxtel E, et al. Estrogen accelerates cutaneous wound healing associated with an increase in TGF-beta1 levels. *Nat Med.* 1997;3:1209-15.
66. Piérard-Franchimont C, Letawe C, Goffin V, Piérard GE. Skin water-holding capacity and transdermal estrogen therapy for menopause: a pilot study. *Maturitas.* 1995;22:151-4.
67. Quatresooz P, Piérard-Franchimont C, Gaspard U, Piérard GE. Skin climacteric aging and hormone replacement therapy. *J Cosmet Dermatol.* 2006;5:3-8.
68. Jee SH, Lee SY, Chiu HC, Chang CC, Chen TJ. Effects of estrogen and estrogen receptor in normal human melanocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 1994;199:1407-12.
69. Sawaya ME, Price VH. Different levels of 5alpha-reductase type I and II, aromatase, and androgen receptor in hair follicles of women and men with androgenetic alopecia. *J Invest Dermatol.* 1997;109:296-300.
70. Johnson E. Quantitative studies of hair growth in the albino rat. II. The effect of sex hormones. *J Endocrinol.* 1958;16:351-9.
71. Lynfield YL. Effect of pregnancy on the human hair cycle. *J Invest Dermatol.* 1960;35:323-7.
72. Speroff L. A clinical understanding of the estrogen receptor. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;900:26-39.
73. Pappas TC, Gametchu B, Watson CS. Membrane estrogen receptors identified by multiple antibody labeling and impeded-ligand binding. *FASEB J.* 1995;9:404-10.
74. Rosenfield RL. Hirsutism and the variable response of the pilosebaceous unit to androgen. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2005;10:205-8.
75. Messenger AG. The control of hair growth: an overview. *J Invest Dermatol.* 1993;101:4S-9S.
76. Zouboulis CC, Degitz K. Androgen action on human skin – from basic research to clinical significance. *Exp Dermatol.* 2004;13 Suppl 4:5-10.
77. Fritsch M, Orfanos CE, Zouboulis CC. Sebocytes are the key regulators of androgen homeostasis in human skin. *J Invest Dermatol.* 2001;116:793-800.
78. Deplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocrine Rev.* 2000;21:363-92.
79. Akamatsu H, Zouboulis CC, Orfanos CE. Control of human sebocyte proliferation in vitro by testosterone and 5-alpha-dihydrotestosterone is dependent on the localization of the sebaceous glands. *J Invest Dermatol.* 1992;99:509-11.
80. Zouboulis CC, Chen WC, Thornton MJ, Qin K, Rosenfield R. Sexual hormones in human skin. *Horm Metab Res.* 2007;39:85-95.
81. Rosenfield RL. Hirsutism and the variable response of the pilosebaceous unit to androgen. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2005;10:205-8.
82. Kao JS, Garg A, Mao-Qiang M, et al. Testosterone perturbs epidermal permeability barrier homeostasis. *J Invest Dermatol.* 2001;116:443-51.
83. Carmina E, Godwin AJ, Stanczyk FZ, Lippman JS, Lobo RA. The association of serum androsterone glucuronide with inflammatory lesions in women with adult acne. *J Endocrinol Invest.* 2002;25:765-8.
84. Liu Y, Petreaca M, Martins-Green M. Cell and molecular mechanisms of insulin-induced angiogenesis. *J Cell Mol Med.* 2009;13:4492-504.
85. Philpott MP, Sanders DA, Kealey T. Effects of insulin and insulin-like growth factors on cultured human hair follicles: IGF-I at physiologic concentrations is an important regulator of hair follicle growth in vitro. *J Invest Dermatol.* 1994;102:857-61.
86. Stofkova A. Leptin and adiponectin: from energy and metabolic dysbalance to inflammation and autoimmunity. *Endocr Regul.* 2009;43:157-68.
87. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;316:129-39.
88. Poeggeler B, Schulz C, Pappolla MA, et al. Leptin and the skin: a new frontier. *Exp Dermatol.* 2010;19:12-8.
89. Shirakata Y. Regulation of epidermal keratinocytes by growth factors. *J Dermatol Sci.* 2010;59:73-80.

# Perspectiva endovascular en el manejo de los aneurismas intracraneales. Parte 1: Conceptos básicos y dispositivos

Jorge Arturo Santos Franco<sup>1\*</sup>, Marco Zenteno<sup>2,3</sup>, Ángel Lee<sup>3,4</sup>, Fernando Viñuela<sup>5</sup>,  
José María Modenesi Freitas<sup>6</sup> y Susana Vega Montesinos<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neurocirugía, Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), México, D.F.; <sup>2</sup>Departamento de Terapia Endovascular Neurológica, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, México, D.F.; <sup>3</sup>Centro Integral de Enfermedad Vascular Cerebral, Hospital Ángeles del Pedregal, México, D.F.; <sup>4</sup>Departamento de Neurocirugía del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición, México, D.F.; <sup>5</sup>Servicio de Neuroradiología, Universidad de California Los Ángeles (UCLA), EE.UU.; <sup>6</sup>Centro de Neuroradiología Intervencionista, Hospital Meridional, Cariacica, ES, Brasil

## Resumen

A pesar de que la terapia endovascular neurológica (TEN) ha mostrado efectividad y seguridad en el manejo de los aneurismas intracraneales (AI), la recanalización persiste aún como un escollo importante a superar. El conocimiento preciso de las características anatómicas y hemodinámicas del aneurisma y su vaso portador, así como de los dispositivos endovasculares disponibles, son determinantes en el análisis y diseño de un plan terapéutico específico para cada caso. De esta forma nos aseguraremos, en lo posible, del éxito y estabilidad del tratamiento.

**PALABRAS CLAVE:** Aneurismas intracraneales. Terapia endovascular neurológica. Coil. Stent. Hemorragia subaracnoidea.

## Abstract

Neurological endovascular therapy is a discipline that has shown effectiveness and safety in the management of intracranial aneurysms, however recanalization persists as one of the most important obstacles to overcome. Precise knowledge of the anatomy and hemodynamics of the aneurysm and the parent artery as well as currently available endovascular devices, are decisive in the analysis and to design a specific treatment plan for each case. In this manner we ensure, as long as possible, success and durability of the treatment.

**KEY WORDS:** Intracranial aneurysms. Neurological endovascular therapy. Coils. Stent. Subarachnoid hemorrhage.

## Introducción

Se ha comprobado que la TEN no es solamente una alternativa a la cirugía en el manejo de los AI, es una disciplina de primera elección en muchos casos con menor morbimortalidad y estancia hospitalaria corta<sup>1-4</sup>. Sin embargo, creemos que la enfermedad aneurismática cerebral es una patología que ha sido mal comprendida. Durante mucho tiempo se han consumido

esfuerzos para el manejo del saco aneurismático, cuando éste es solamente la consecuencia de una patología que radica en la pared vascular. De ahí que en la actualidad se encuentren índices elevados de recidiva. La enfermedad aneurismática intracraneal es una patología que se genera y perpetúa por factores geométricos, degenerativos y hemodinámicos. En muchas ocasiones este defecto mural no es solamente focal, sino que involucra todo un segmento vascular. Por otro lado, es necesario el conocimiento de las características básicas de los materiales disponibles al momento para el manejo endovascular de los AI. A partir de estos puntos básicos se pueden analizar y aplicar estrategias más o menos adecuadas para el manejo específico de cada AI. Este análisis será presentado en la segunda parte de esta serie de artículos.

### Correspondencia:

\*Jorge Arturo Santos Franco  
Servicio de Neurocirugía del Hospital de Especialidades del  
Centro Médico Nacional La Raza, IMSS  
Seris y Zaachila, s/n  
Col. La Raza, C.P. 02990, Delegación Azcapotzalco, México, D.F.  
E-mail: jasantosfranco@hotmail.com  
jorge\_santos@unam.mx

Fecha de recepción en versión modificada: 28-03-2012

Fecha de aceptación: 24-04-2012

## Conceptos histológicos, anatómicos y hemodinámicos útiles para el análisis endovascular

Los AI suelen originarse en bifurcaciones, a nivel del nacimiento de ramas perforantes y en áreas donde el flujo sanguíneo impacta a la pared arterial, tales como las convexidades o ángulos de las curvas vasculares<sup>5-7</sup>. Están compuestos por un saco de pared delgada unido al vaso a través de un *ostium* o cuello de diámetro variable. La pared está conformada solamente por íntima y adventicia, y presenta cantidades variables de fibrohialina con tendencia a la calcificación<sup>8</sup>. Es frecuente la presencia de trombos dentro del saco, especialmente en AI grandes y gigantes.

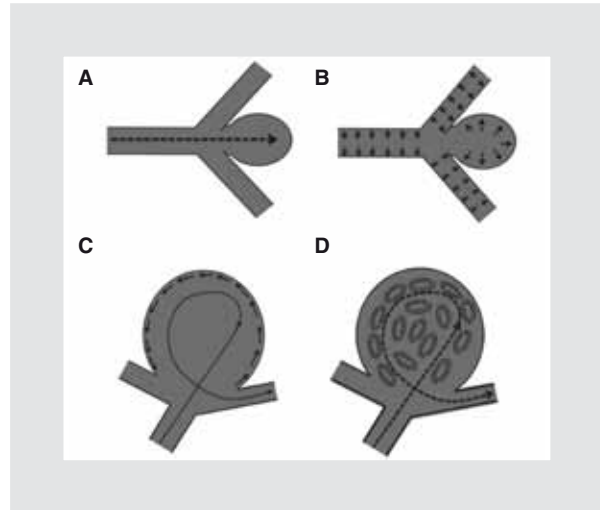
Aunque no se han podido determinar a ciencia cierta los factores ultraestructurales implicados en su génesis, los AI resultan del efecto de factores degenerativos, geométricos/anatómicos y hemodinámicos. En la actualidad la TEN puede modificar los factores geométricos y hemodinámicos y de manera indirecta puede corregir los factores degenerativos de la pared arterial.

### Factores geométricos/anatómicos

Las bifurcaciones y la convexidad o ángulo (C/A) del vaso soportan un impacto mucho mayor del flujo sanguíneo que en el resto de la pared vascular<sup>9</sup>, y la almohadilla íntima es el elemento que inicialmente se afecta<sup>10</sup>. La almohadilla íntima no es otra cosa que una protrusión de la íntima localizada justamente medial al ápex de la bifurcación. Por debajo de ella, la lámina elástica interna suele ser discontinua<sup>11</sup>. Luego la pared se debilita y se produce un flujo turbulento cuyo impacto mural lleva a la formación de una evaginación local. La intensidad del impacto es mayor en la porción más distal del ápex, en lo que en un futuro será el cuello del aneurisma. El estancamiento de la sangre por el flujo turbulento ocasiona hipoxia de las células endoteliales, migración de plaquetas y leucocitos, condicionando mayor daño sobre la íntima<sup>10</sup>. Estos fenómenos geométricos no explican satisfactoriamente la génesis y desarrollo de AI laterales alejados de bifurcaciones, ramificaciones o convexidades y ángulos vasculares, sin embargo las condiciones hemodinámicas pueden mostrarnos una clave en este tipo particular de aneurismas.

### Condiciones hemodinámicas

La sangre es un líquido viscoso con movimiento laminar con un gradiente de velocidad a través del vaso

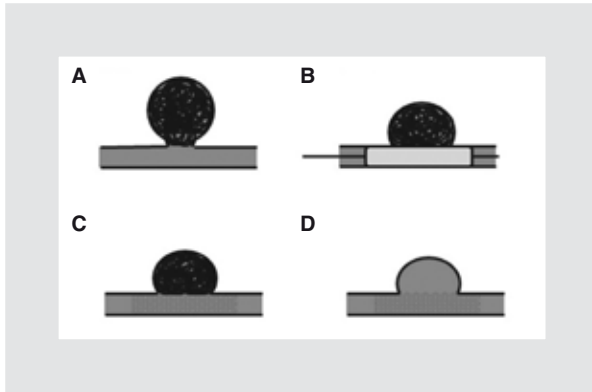


**Figura 1.** Algunos de los mecanismos hemodinámicos implicados en el origen, desarrollo y perpetuación de los aneurismas. **A:** presión dinámica (flecha punteada). **B:** presión hidrostática (flechas). **C:** fuerza de fricción mural (flechas pequeñas), flujo de entrada y flujo de salida (flechas punteadas). **D:** zona de recirculación (círculos), flujo de entrada y flujo de salida (flechas punteadas).

que hace que la mayor rapidez del flujo ocurra en el centro del lumen siguiendo el eje de la corriente<sup>12</sup>. La velocidad disminuye hacia la periferia y las láminas del flujo enfrentan rozamiento y fricción con la pared arterial. Para vencer este rozamiento, la sangre tiene que mantener una presión que supere dicha resistencia. En sitios de estrechamiento arterial la velocidad del flujo se incrementa, sin embargo las presiones laterales disminuyen y aumenta la fricción. Mediante modelos experimentales se han involucrado tres factores hemodinámicos importantes en la génesis de los AI (Fig. 1)<sup>13-15</sup>: a) velocidad del flujo sanguíneo; b) presión del flujo sanguíneo (perpendicular al vaso), y c) fuerza de fricción mural (paralelo al vaso). La presión del flujo, a su vez, se divide en dos componentes sinérgicos: presión hidrostática y presión dinámica. La presión hidrostática no es otra cosa que la presión arterial, mientras que la presión dinámica es la fuerza que aplica la sangre circulante sobre la pared arterial. Esto explica por qué las bifurcaciones o ramificaciones que están expuestas a presiones más altas sean asiento habitual de AI saculares. La fuerza de fricción mural es una fuerza mucho menor que las presiones hidrostática y dinámica, sin embargo incrementa a nivel del defecto mural inicial y, por tanto, también está relacionada con el desarrollo de AI<sup>13-17</sup>.

Al cuello preferimos denominarlo como *ostium*, ya que no es meramente un cuello en sentidos hemodinámico y angiográfico estrictos, mientras que el sentido





**Figura 2.** Esquema de los materiales y técnicas utilizados en el tratamiento endovascular de los aneurismas intracraneales. **A:** embolización simple con coils. **B:** remodelamiento de los coils con balón. **C:** embolización con coils asistida con stent. **D:** sole stenting, diversión de flujo.

estricto morfológico puede ser mucho más ancho de lo que se demuestra en la angiografía por sustracción digital (ASD). Se ha podido determinar que existen dos áreas definidas en el *ostium* del aneurisma (Fig. 1): el flujo sanguíneo de entrada (*in-flow*) y el flujo de salida (*out-flow*) hacia y desde la cavidad aneurismática, respectivamente<sup>17</sup>. A la acción pulsátil de la presión arterial sobre el flujo de entrada se ha denominado como «efecto de martillo de agua». En el espacio central del saco, especialmente en los aneurismas laterales –que aparentemente no se originan en bifurcaciones–, existe una zona de fuerzas bajas de fricción mural (*low shear stresses*) o zona de recirculación (Fig. 1)<sup>13</sup>. Este movimiento circular activa a las plaquetas, lo que resulta en mayor deterioro de la actividad metabólica de la pared aneurismática adyacente<sup>10,18</sup>. Se han propuesto al efecto martillo de agua y a la zona de recirculación como factores fundamentales para el aumento de tamaño de los AI<sup>19</sup>. La persistencia de la zona de recirculación lleva a la fatiga mural continua, que resulta también en incremento del tamaño de los AI, situación evidente en los aneurismas laterales<sup>18,20</sup>.

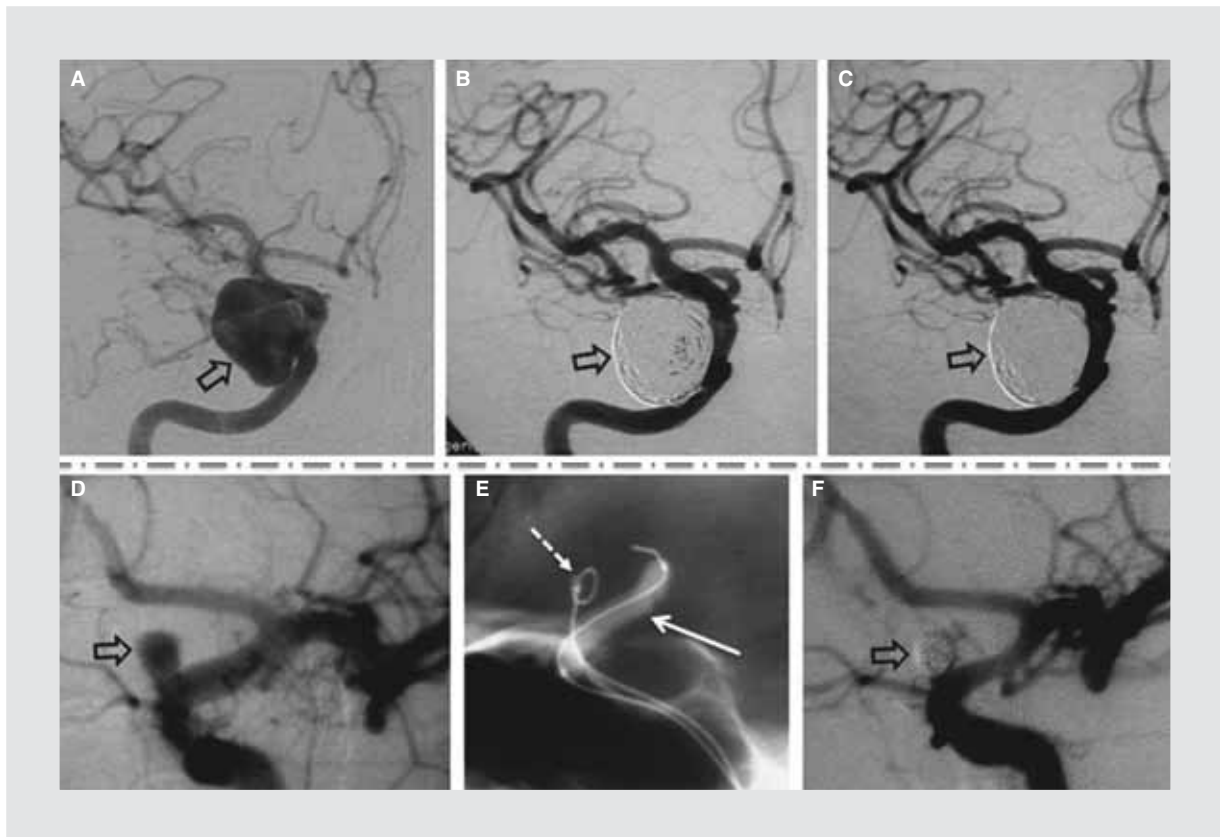
## Dispositivos endovasculares: características y limitaciones

### Coils

Los *coils* son espirales de platino que se introducen en el aneurisma mediante una guía de acero de la que posteriormente se desprenden<sup>1,21-23</sup>. La embolización consiste en rellenar el aneurisma con *coils* hasta excluirlo de la circulación (Figs. 2 y 3). Hay características

que se deben tener en cuenta al momento de elegir los *coils*:

- Forma: inicialmente todos los *coils* tenían una forma helicoidal y posteriormente se desarrollaron espirales 2D (bidimensionales) con un despliegue no uniforme, siguiendo diámetros menores distales hacia diámetros mayores proximales. Luego llegaron los *coils* 3D (tridimensionales), los que están diseñados para conformar un «marco» a manera de una canasta con la finalidad de luego ser rellenos con otros *coils*. Son útiles en AI de contornos definidos y poco útiles en alargados o lobulados, sin embargo, el aporte más grande de estos *coils* es la estabilidad intraaneurismática en presencia de cuellos relativamente anchos. Luego se desarrollaron *coils* que pudieran proveer las bondades de los 2D y 3D, con memoria centrípeta y que a su vez cuenten con las ventajas del helicoidal para obtener una mayor conformabilidad a las formas caprichosas de la mayoría de los AI y que además conserven la propiedad de los tridimensionales para establecer un nuevo cuello metálico. Dentro de este grupo podemos destacar a los denominados *coils* complejos y los 360° (GDC 360°, Boston Scientific).
- Constitución: se creyó que la descarga eléctrica para liberación de los *coils* sería útil para generar trombosis intraaneurismática (electrotrombosis) y constituir una asociación perfecta entre ocupación de espacio y trombosis inducida<sup>18,22-24</sup>, pero rápidamente se concluyó que el espacio ocupado no era completo y que la trombosis era pasajera. Viñuela, et al. pensaron que la solución sería recubrir la superficie de los *coils* con materiales que indujeran una trombosis intraaneurismática duradera. Diseñaron los *coils* cubiertos con ácido poliglicólico y copolímero láctico (Matrix, Boston Scientific) para generar un proceso inflamatorio intraaneurismático de características similares a la formación del ateroma, sin embargo a largo plazo se presentaron tasas de recanalización similares a las de los *coils* descubiertos<sup>24,25</sup>. Posteriormente se desarrollaron *coils* cubiertos con hidrogel (HydroCoil, MicroVention, Inc) que reacciona a la presencia de la sangre y aumenta su volumen hasta tres veces el diámetro inicial de la espiral<sup>26,27</sup>.
- Embolización con *coils* asistida con balón (Figs. 2 y 3): ante aneurismas de cuello ancho se llegó a la necesidad de crear sistemas que contuvieran los *coils*. La técnica consiste en el hinchado de un microbalón intraarterial para bloquear el

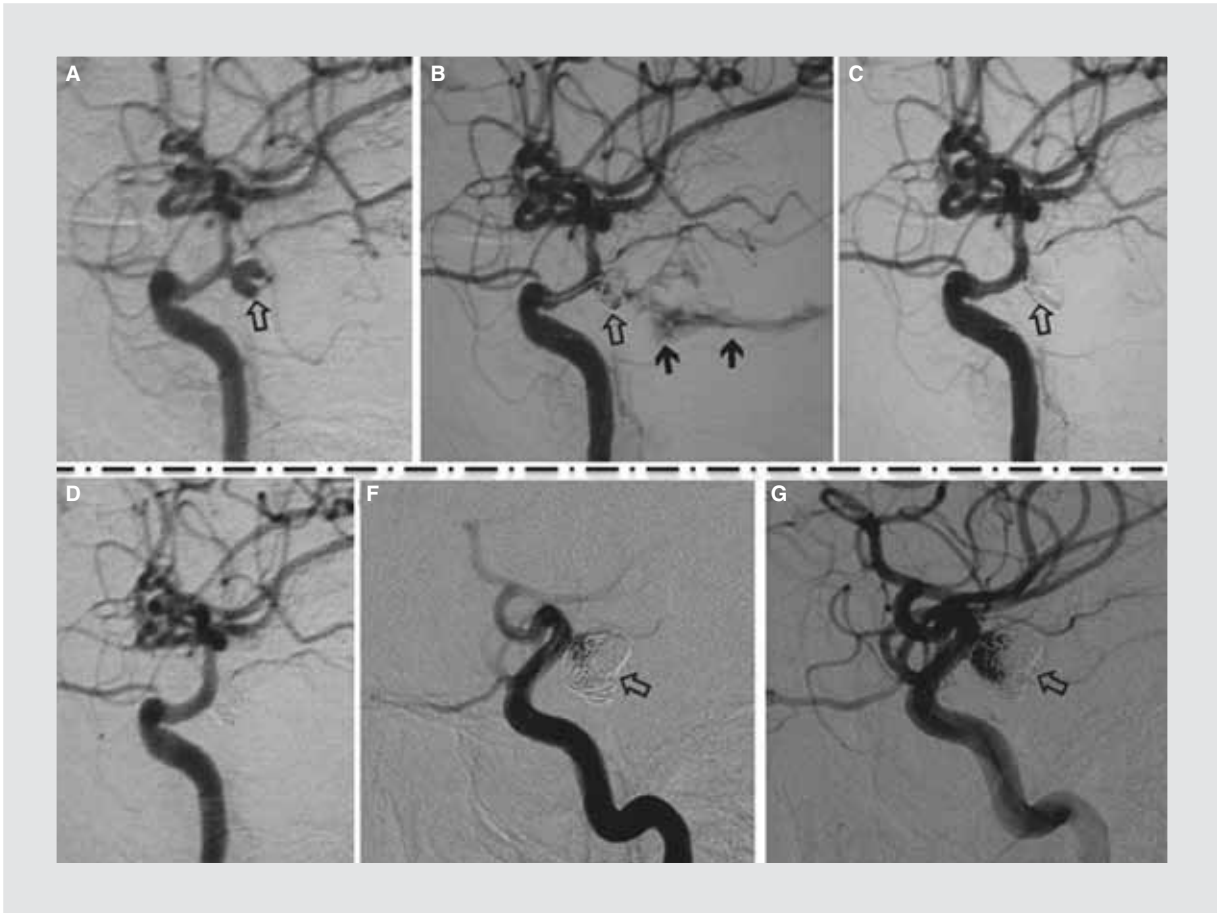


**Figura 3. A-C:** embolización simple con coils de un aneurisma del segmento cavernoso de la ACI (flecha hueca). En **B** aún se observa entrada de medio de contraste en el aneurisma, sin embargo en **C** se aprecia que al año el aneurisma está excluido de la circulación. **D-F:** remodeling con balón de un aneurisma de segmento oftálmico de la ACI. El balón (flecha blanca) actúa como una barrera transitoria durante el despliegue de los coils dentro del aneurisma (flecha punteada). Los coils se remodelan dentro del aneurisma y quedan estables una vez que el balón es desinflado y retirado (flecha hueca en F).

cuello temporalmente, con la finalidad de moldear los *coils*<sup>28</sup>. Esto permite la contención de los *coils* en los AI de cuellos medianamente anchos con resultados satisfactorios. Esta técnica requiere de experiencia, y es peligrosa en cuellos muy anchos, donde puede producirse la migración de los *coils* hacia la luz del vaso paterno<sup>21</sup>, además se han reportado casos de ruptura vascular<sup>29</sup>.

- Limitaciones de la embolización con *coils*: el uso de *coils* es realmente seguro; cada vez son menos frecuentes las complicaciones tromboembólicas o la ruptura transoperatoria (Fig. 4)<sup>30</sup>. Los procesos infecciosos son raros<sup>31</sup>.
- Recanalización y recidiva (Fig. 4): si bien la incidencia de recanalización que resulta en resangrado es baja y su diferencia en comparación con la cirugía no ha mostrado ser significativa, los esfuerzos deben dirigirse hacia la búsqueda de una oclusión estable y duradera de los AI<sup>1,2,32</sup>. La recidiva ocurre generalmente por: a) recanalización del fondo del aneurisma que resulta de la

subyacente inestabilidad de los *coils* y del trombo intraaneurismático luego de una embolización inicialmente satisfactoria; b) crecimiento progresivo del aneurisma por una embolización incompleta, y c) deficiencia mural perianeurismática del vaso paterno<sup>33</sup>. Las presiones estática y dinámica son las responsables de muchos casos de recanalización, mientras que la fuerza de fricción mural no parece estar implicada. Raymond, et al. encontraron recurrencia significativa en 20.7% de 383 casos en un periodo de seguimiento angiográfico de alrededor de 17 meses<sup>34</sup>. Encontraron 50.6% de recidiva en los AI grandes, 21.3% en los pequeños, 52.3% en los de cuello ancho y 23.7% en los de cuello pequeño<sup>34</sup>. En un estudio de 163 AI, Kole, et al. encontraron residuales significativos hasta en un 27% en el control inmediato postembolización<sup>35</sup>. Estos casos correspondieron a casos difíciles de embolizar. En el seguimiento angiográfico medio de 18.2 meses, 19.1% incrementaron el tamaño del residual<sup>35</sup>.



**Figura 4. A-D:** ruptura durante la embolización con coils de un aneurisma del segmento comunicante de la ACI (flecha hueca). La flechas llenas en **B** muestran el medio de contraste dentro del espacio subaracnoideo. Esta es una complicación asociada generalmente a morbilidad elevada; afortunadamente, en este caso fue detectado a tiempo y se limitó mediante la infusión de más coils de diámetro pequeño (**C**) y la evolución de la paciente fue satisfactoria, y el control al año mostró exclusión del aneurisma (**D**). **E-F:** recanalización. Este aneurisma del segmento comunicante de la ACI (flechas huecas) fue embolizado en un 95% (**E**), sin embargo la ASD a 6 meses mostró recanalización por compactación de los coils (**F**).

Murayama, et al. analizaron la experiencia de la UCLA en la embolización simple con GDC practicada en 818 pacientes entre los años 1990-2002<sup>36</sup>. Encontraron recidiva en más del 30% en AI grandes y alrededor del 60% en gigantes. Reportan riesgo de ruptura tardía de 1.1%. El *International Subarachnoid Aneurysm Trial* (ISAT) reporta resangrado de dos aneurismas en 801 pacientes analizados al año, y en 10 aneurismas en 813 pacientes seguidos a muy largo plazo (media de 9 años, rango: 6-14)<sup>1,2</sup>. El uso de *coils* Matrix no ha mostrado diferencias en los índices de recidiva<sup>37</sup>. Niimi, et al. reportan 46 AI tratados con *coils* Matrix en más del 50% de la masa total de *coils*, con recurrencia de 54%<sup>25</sup>. Fiorella, et al. reportan los resultados de 7 meses de seguimiento de 82 AI tratados con *coils* Matrix en más del 50% de la masa total de *coils*. Encontraron recidiva de

hasta 37%<sup>24</sup>. Deshaies, et al. presentan una serie de 67 AI embolizados con HydroCoil con seguimiento de 1 año con un total de recanalización de 15% independiente del tamaño, con una oclusión estable en 70% de los casos<sup>26</sup>. A pesar de esto, los resultados preliminares del estudio HEAL (*HydroCoil for Endovascular Aneurysm Occlusion*) no han mostrado diferencias significativas en la recanalización<sup>38</sup>.

Tradicionalmente, el tamaño grande/gigante y el cuello ancho han sido los principales factores implicados en la recanalización del aneurisma, sin embargo consideramos que la geometría vascular debería ser también considerada como un factor decisivo en la recidiva. Los aneurismas gigantes suelen presentar trombos en su interior, lo que hace que, con el tiempo, los *coils* se impacten en el área trombada<sup>39</sup>. Los AI de cuello

ancho son altamente susceptibles a la recanalización porque las presiones estática y dinámica con su efecto de «martillo de agua» suelen ser más intensos y responsables de la compactación de los *coils*<sup>20,25,39-41</sup>. Este efecto se potencializa bajo condiciones de hipertensión arterial sistémica<sup>2</sup>. Por tanto, estos tipos de AI son un reto mayor y requieren atención más prolija. Inicialmente se recurrió al uso de los *stents* como una estrategia para posicionar una barrera mecánica para retener los *coils* y, de esta manera, conseguir un mejor empaquetamiento con resultados que hasta la fecha han sido alentadores.

### **Etilen-vinil-alcohol**

Es un copolímero disuelto en dimetil sulfóxido (DMSO) (Onyx, Micro Therapeutics, Inc, Irvine, CA). El material se precipita cuando toma contacto con una solución acuosa y forma un molde esponjoso en su capa más externa, mientras que en el centro continúa siendo líquido. Su uso más difundido va encaminado a la embolización de los cortocircuitos vasculares intracraneales<sup>42,43</sup>. Su uso en aneurismas se inició en 1999, e inicialmente se indicaron en: a) dificultad o riesgo elevado para clipaje y embolización con *coils*; b) recanalización, y c) falla quirúrgica o endovascular previa. La técnica consiste en la inyección lenta del material (0.1 cc/min) a través de un microcatéter compatible con etilen-vinil-alcohol (EVOH) y DMSO mientras se mantiene ocluido intermitentemente el *ostium* y el vaso paterno con un balón compatible con EVOH y DMSO<sup>44</sup>.

No han mostrado diferencias significativas en la disminución de los índices de recanalización en comparación con los *coils*, mientras que la morbimortalidad suele superar al 10% en las series grandes<sup>44</sup>. Esto se debe a que consume mucho tiempo, requiere de oclusión repetitiva del vaso paterno y existe alto riesgo de migración del EVOH hacia el vaso paterno<sup>21</sup>.

### **Stents**

Los micro-*stents* son implantes en forma de malla tubular adaptables a la geometría vascular que han sido utilizados durante muchos años para el tratamiento de la enfermedad arteriosclerótica coronaria y periférica<sup>45</sup>. A partir de 1997 fueron incorporados como asistencia en la embolización de aneurismas vertebrobasilares de cuello ancho para proporcionar la contención definitiva de los *coils*<sup>46-48</sup>. La rigidez de los sistemas de *stent* con balón expansible (SBE) fue un serio tropiezo para la

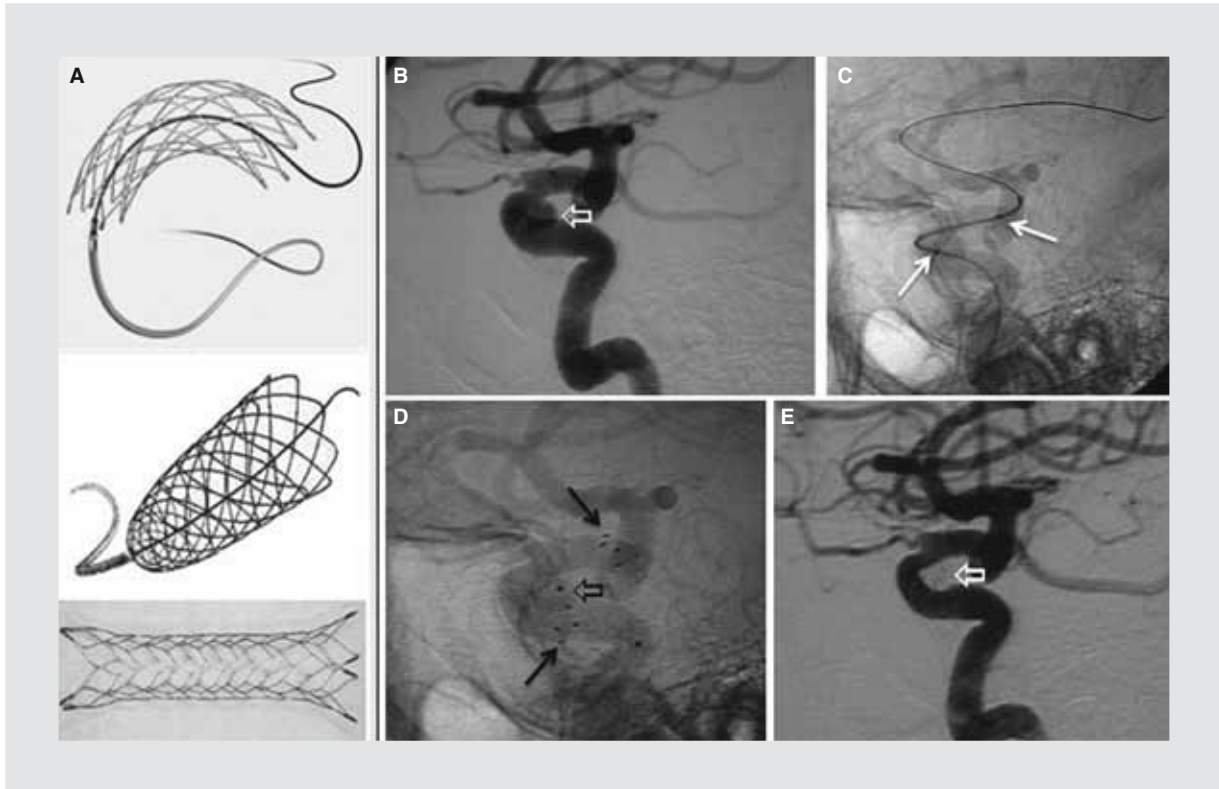
compleja anatomía intracraneal, sobre todo para vencer la geometría del sífon carotídeo; por ello, se desarrollaron los *stents* autoexpansibles (SAE) para uso neurológico (Neuroform, Boston Scientific; LEO+, Balt Extrusion; Enterprise, Cordis Neurovascular; Solitaire, eV3 Inc; LVIS, MicroVention Inc) (Fig. 5), los que demuestran una mejor navegabilidad que los SBE, con lo que se inició una nueva era en el tratamiento de los aneurismas<sup>14,18,40,49-51</sup>.

El *stent* óptimo debería cumplir con las siguientes características: navegabilidad, conformabilidad, fuerza radial, radiopacidad, precisión en su liberación, ser atraumático para el endotelio, no favorecer la hiperplasia endotelial, y baja trombogenicidad. Los SAE cumplen perfectamente con la navegabilidad, sin embargo algunos son poco radiopacos y su fuerza radial es inferior a los SBE. Son visibles solamente en sus extremos o en la marca radiopaca de su cuerpo, pueden ser inestables al momento de la liberación, y su adosamiento heterogéneo en la pared los hace, probablemente, más trombogénicos. Hace pocos años se desarrolló un SBE diseñado específicamente para el sistema nervioso central (Pharos, Micrus Corp) que trata de cumplir con las características señaladas, a pesar de que su navegabilidad es inferior a los SAE<sup>52,53</sup>.

### **Embolización asistida con *stent* (Figs. 2 y 5)**

Los *stents* son retenedores de *coils*, haciendo posible un mejor relleno del saco aneurismático<sup>51</sup>. En una revisión extensa de la literatura se recolectan 21 artículos que suman 449 AI tratados mediante embolización asistida con *stent*<sup>49</sup>, donde 361 pacientes fueron tratados con SAE. Veintiocho por ciento de los aneurismas fueron grandes y aproximadamente 7% fueron gigantes. En 7.3% de los casos la liberación del *stent* no fue exitosa. Se alcanzó la oclusión completa inmediata en cerca del 57% de los casos y casi completa en 22%. Se recolectaron seguimientos angiográficos en 201 pacientes, con un promedio de 6.3 meses, con un rango de 1-18 meses. Se observó oclusión completa en 69% y un índice de recanalización en 4.3%. Catorce por ciento de aneurismas inicialmente ocluidos de forma incompleta presentaron diversos grados progresivos de oclusión. Solamente 16 pacientes requirieron una nueva embolización con *coils*. En la extensa serie de Pandey, et al. se utilizaron *stents* y *coils* en el 13.8% de los casos, la mayoría en aneurismas de la arteria basilar<sup>54</sup>. En el análisis de los 275 pacientes tratados, dichos autores reportan embolización completa en 87.8% (oclusión > 95%), con una recurrencia significativa (> 5% de recanalización)





**Figura 5.** Stent intracraneal. **A:** stents intracraneales autoexpansibles disponibles en la actualidad. En sentido descendente: Neuroform3, LEO+, Enterprise. **B-E:** técnica de embolización con coils asistida con stent Neuroform de un aneurisma de cuello ancho del segmento clinóideo (flecha hueca). El micro-stent se introduce cerrado dentro de un microcatéter (flechas blancas en C). Cuando se despliega se observan claramente sus marcas radiopacas en los extremos (flechas en D). Es posible introducir un microcatéter dentro del aneurisma a través de la malla del stent (flecha hueca en D) e iniciar la infusión de coils. En este caso el stent se convierte en una barrera o cuello artificial que evita el ingreso de los coils hacia la luz del vaso paterno.

en 15.2%<sup>54</sup>. Solamente 1.8% fueron embolizados de forma incompleta (< 90% de oclusión del aneurisma) y de ellos la mitad presentó recanalización. Estas recanalizaciones fueron luego tratadas exitosamente mediante nueva embolización con *coils*. Zenteno, et al. reportan un 88% de oclusión completa a 1 año en embolización con *coils* asistida con *stent* Pharos<sup>52</sup>. Lubicz, et al. reportan que, de 34 AI con cuello ancho tratados mediante técnica de embolización con *coils* asistida con *stent* LEO+ y Enterprise, solamente 27% fueron embolizados de forma completa, sin embargo, luego de un periodo de seguimiento de alrededor de 20 meses se produjo trombosis intraaneurismática progresiva hasta llegar a la oclusión completa en 79% de los AI<sup>55</sup>.

### Sole stenting y redireccionadores de flujo (Fig. 2)

Los *stents* pueden ser utilizados como único dispositivo en el tratamiento de AI, a lo que hemos denominado

como *sole stenting* (SS). En este sentido, el *stent* cumple dos funciones básicas que se interrelacionan: a) alterar el patrón hemodinámico del complejo aneurismático (SBE y SAE), y b) modificar las características geométricas del vaso paterno (SBE)<sup>53,56-60</sup>. El *stent* altera las características del flujo de entrada y el flujo de salida, ya que su malla provee un incremento en la resistencia al flujo que resulta en la disminución de los vórtices y promueve el estancamiento de sangre intraaneurisma, lo que resulta en la formación de un trombo estable dentro del aneurisma con la consecuente exclusión del mismo<sup>53,56-62</sup>. A nivel del vaso paterno, el *stent* induce a la migración de plaquetas, proliferación de fibroblastos y endotelización, conservando el flujo en la luz<sup>62</sup>, respetando los *ostium* de las ramas que se originan del segmento tratado<sup>53,59</sup>. En resumen, el SS en el manejo de los AI puede ser una técnica útil y segura, que trata a la enfermedad y no solamente su consecuencia, el saco aneurismático. La reconstrucción vascular en la circulación posterior suele ser exitosa en casos bien seleccionados<sup>40,52,53,58-60,63</sup>.



## Stent cubierto

Estos *stents* han sido aplicados exitosamente en manejo de aneurismas extracraneales (aórticos, axilares, subclavios, etc.)<sup>64</sup>. En el sistema nervioso se han utilizado en segmentos proximales de la arteria carótida interna (ACI) y arterias vertebrales, sobre todo para el tratamiento de aneurismas traumáticos y fístulas<sup>65-67</sup>. A pesar de que ocluyen de forma permanente el flujo de entrada del aneurisma, los *stents* cubiertos actuales son poco flexibles y de navegabilidad intracraneal difícil. Otro problema serio es el riesgo de oclusión de los *ostium* de ramos perforantes y/o críticos<sup>64</sup>.

## Redireccionadores de flujo (*flow diverters*) y *stents* semipermeables

Con los mismos conceptos de cambio en los factores hemodinámicos que dieron origen al SS se han diseñado dispositivos denominados redireccionadores de flujo y los *stents* modificados<sup>68,69</sup>. La característica principal radica en la presencia de una malla más densa a nivel del cuello del aneurisma. Los dispositivos disponibles son Pipeline (PED; Chestnut Medical) y SILK FD (Balt)<sup>69-71</sup>. Estos dispositivos cubren un 30-35% de la superficie del cuello del aneurisma, mientras que de los SAE sólo cubren un 6.5-9% y los SBE solamente un 12-16%. En una serie de 53 pacientes, el Pipeline provocó oclusión completa de los aneurismas a 12 meses<sup>69</sup>. En la actualidad se están desarrollando estudios prospectivos con número grande de pacientes para determinar la efectividad y seguridad de estos dispositivos a largo plazo. Un factor importante a determinar es la permeabilidad de los *ostium* de los vasos involucrados en el área del vaso paterno cubierta por el dispositivo, por eso se recomienda su colocación en la arteria carótida interna por debajo de la arteria comunicante posterior. En un estudio reciente de la clínica Mayo se observó la oclusión angiográfica de la arteria oftálmica en cerca de un cuarto de los casos, sin embargo no se observó ninguna repercusión clínica<sup>72</sup>.

Un ejemplo de los *stents* semipermeables es el dispositivo X\*Calibur AOD (Merlin MD), que está revestido con una cubierta porosa de poliuretano que disminuye los flujos de entrada y salida del aneurisma y conserva permeables los *ostium* de las ramas. Actualmente estamos en la fase del análisis de un estudio prospectivo y multicéntrico con este dispositivo.

## Limitaciones del *stent* intracraneal

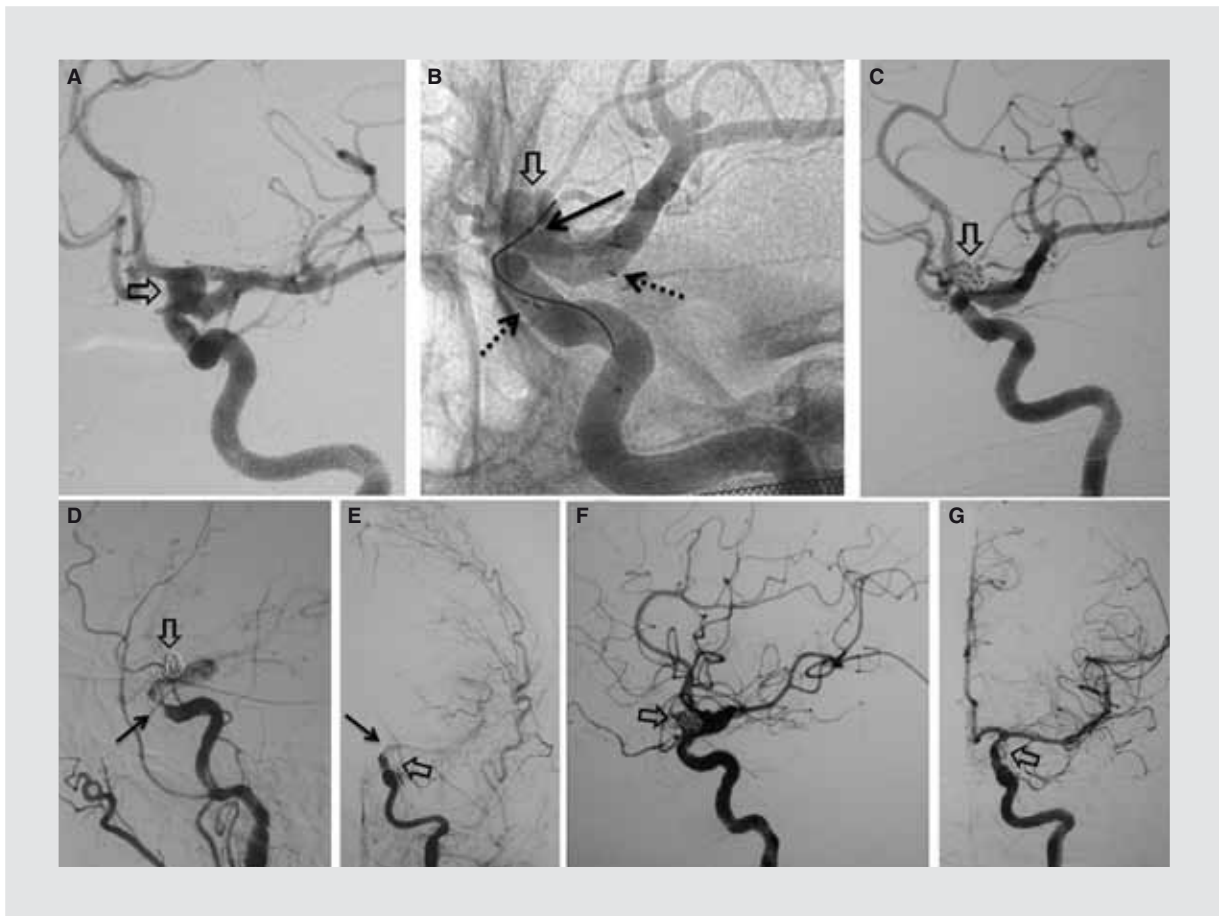
Con el desarrollo tecnológico de los dispositivos para la navegación y liberación de los *stents*, las complicaciones dependientes de la técnica, tal como la disección arterial, son infrecuentes, con alrededor de 1.4% de los casos<sup>39,52,73</sup>.

## Trombosis intra-*stent* y antiagregación

La trombosis dentro del *stent* ha sido reportada en alrededor del 10%<sup>18,52,73,74</sup>, y ha sido más vista en casos tratados con SAE (Fig. 6). Es un evento cada vez menos frecuente debido a la adecuada antiagregación. En la actualidad preferimos utilizar un doble esquema (ácido acetilsalicílico [AAS] 100 mg/día y clopidogrel 75 mg/día). En aneurismas no rotos se puede iniciar 4 días antes del procedimiento o se puede administrar una dosis de carga vía oral 4 h antes (clopidogrel 300 mg). Ante AI rotos se inicia la antiagregación endovenosa con tirofiban un poco antes del despliegue del *stent*. Posteriormente, los pacientes se mantienen bajo el esquema de doble antiagregación oral durante 3-6 meses dependiendo de la respuesta individual. En caso de pacientes con aneurisma roto y que sean potenciales candidatos para una cirugía de derivación ventricular o drenaje de hematoma, preferimos no tratarlos con *stent* para evitar los riesgos derivados de la antiagregación. En caso de pacientes con hidrocefalia, con un grado de Fisher de III o más, preferimos la protección del domo para evitar el resangrado, y esperar el tratamiento definitivo en un segundo tiempo luego de la resolución del evento agudo. En pacientes en quienes se sospecha de alguna necesidad quirúrgica próxima a la aplicación del *stent*, nuestra sugerencia es mantener la infusión intravenosa de tirofiban por aproximadamente 3 días; en caso de cirugía la suspensión del fármaco permitirá el procedimiento en un periodo permisible de 4 h. No se puede tomar esta conducta con el uso de antiagregantes orales, cuyo efecto puede durar hasta más allá de 7 días luego del retiro, o con abciximab, cuyo efecto se prolonga hasta 48 h<sup>75,76</sup>.

## Estenosis intra-*stent*

La experiencia en el tratamiento de la enfermedad coronaria obstructiva reporta estenosis intra-*stent* en hasta 50% de los casos<sup>77</sup>. En el manejo de la enfermedad aterosclerótica intracraneal se reporta una incidencia de reestenosis de alrededor de 40%<sup>78-80</sup>, y al



**Figura 6.** Trombosis intra-stent en un caso de embolización asistida con stent de un aneurisma de cuello ancho del segmento oftálmico de la ACI (flechas huecas). En B se observa el stent ya desplegado (flechas punteadas) y un microcatéter dentro del aneurisma (flecha). En C se muestra el control al final de la embolización sin complicaciones aparentes. La paciente despertó sin déficits, sin embargo pocos minutos después presentó cuadro de hipotensión arterial que inmediatamente se acompañó de disfasia y hemiparesia derecha. La ASD mostró trombosis intra-stent (flechas delgadas en D y E) con oclusión completa del flujo arterial intracraneal a pesar de la infusión permanente de tirofiban, un inhibidor de los receptores de la glucoproteína IIb/IIIa. Después de la administración de activador del plasminógeno tisular por vías intravenosa e intraarterial y al cabo de aproximadamente 15 min, se consiguió la repermeabilización del flujo sanguíneo (F y G). La paciente fue evaluada inmediatamente con resonancia magnética sin mostrar evidencia de área isquémica. La evolución fue excelente y la paciente egresó sin déficits. Éste es un caso afortunado en que la complicación fue detectada a tiempo, lográndose la reperusión sin llegar a evolucionar a infarto, situación que lamentablemente no siempre se logra.

parecer los *stents* liberadores de fármaco pueden ser una solución<sup>81</sup>. Sin embargo en el manejo de los AI se presenta un panorama completamente diferente. En diversas series de embolización asistida con *stent* la prevalencia de estenosis intra-*stent* va desde 0-4.5%, la que generalmente se ve con los SAE<sup>18,39,73,82-84</sup>. En nuestra experiencia solamente un 5% de casos presentaron estenosis intra-*stent* inferior al 10% del diámetro vascular, la que generalmente es asintomática y remite con la administración de fármacos estabilizadores del endotelio como los hipolipemiantes orales (datos aún no publicados). En un estudio reciente que analizó prospectivamente 12 aneurismas tratados con Pipeline, se observó un caso de estenosis asintomática de un 75% del diámetro vascular, la que cedió con

la de dilatación con balón<sup>85</sup>. En otro estudio también reciente con SILK FD utilizado en 24 casos, en un paciente hubo una oclusión vascular y en otro una estenosis, ambas reportadas como asintomáticas<sup>71</sup>.

## Conclusiones

A pesar de que la TEN es el tratamiento de primera indicación en muchos AI, los materiales endovasculares disponibles y de uso común no son perfectos. La recanalización persiste como la limitación más importante. Los dispositivos que modifican el patrón del flujo sanguíneo y la morfología vascular son altamente prometedores, y suponen, en un futuro no muy lejano, el desuso de los *coils* para el tratamiento de los AI.

## Bibliografía

- Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, et al. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2,143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet*. 2002;360:1267-74.
- Molyneux AJ, Kerr RS, Birks J, et al. Risk of recurrent subarachnoid haemorrhage, death, or dependence and standardised mortality ratios after clipping or coiling of an intracranial aneurysm in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT): long-term follow-up. *Lancet Neurol*. 2009;8:427-33.
- Bederson J, Connolly ES, Batjer HH, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A statement for health-care professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke*. 2009;40:994-1025.
- Meyers PM, Schumacher HC, Higashida RT, et al. Indications for the performance of intracranial endovascular neurointerventional procedures. *Circulation*. 2009;119:2235-49.
- Bonneville F, Sourour N, Biondi A. Intracranial aneurysms: an overview. *Neuroimag Clin N Am*. 2006;16:371-82.
- Rhoton AL Jr, Saeki N, Perlmutter D, Zeal A. Microsurgical anatomy of common aneurysm sites. *Clin Neurosurg*. 1979;26:248-306.
- Rhoton AL. Aneurysms. *Neurosurgery*. 2002;51 Suppl 1:121-58.
- Stehbens WE. Etiology of intracranial berry aneurysms. *J Neurosurg*. 1989;70:823-31.
- Quintana L. Etiopatogenia de los aneurismas cerebrales. *Rev Chil Neurocirug*. 2007;28:11-24.
- Nakatani H, Hashimoto N, Kang Y, et al. Cerebral blood flow patterns at major vessel bifurcations and aneurysms in rats. *J Neurosurg*. 1991;74:258-62.
- Futami K, Yamashita J, Higashi S. Do cerebral aneurysms originate at the site of medial defects? Microscopic examinations of experimental aneurysms at the fenestration of the anterior cerebral artery in rats. *Surg Neurol*. 1998;50:141-6.
- Houssay BA. Circulación arterial. In: Houssay BA, ed. *Fisiología humana*. 4.ª ed. Buenos Aires: El Ateneo; 1972. p. 220-41.
- Burleson AC, Turitto VT. Identification of quantifiable hemodynamic factors in the assessment of cerebral aneurysm behavior. On behalf of the Subcommittee on Biorheology of the Scientific and Standardization Committee of the ISTH. *Thromb Haemost*. 1996;76:118-23.
- Mantha A, Karmonik C, Benndorf B, Strother C, Metcalfe R. Hemodynamics in a cerebral artery before and after the formation of an aneurysm. *Am J Neuroradiol*. 2006;27:1113-8.
- Tateshima S, Murayama Y, Villablanca JP, et al. Intraaneurysmal flow dynamics study featuring an acrylic aneurysm model manufactured using a computerized tomography angiogram as a mold. *J Neurosurg*. 2001;95:1020-7.
- Hayakawa M, Murayama Y, Duckwiler GR, Gobin YP, Guglielmi G, Viñuela F. Natural history of neck remnant of a cerebral aneurysm with the Guglielmi detachable coil system. *J Neurosurg*. 2000;93:561-8.
- Tateshima S, Murayama Y, Gobin YP, Duckwiler GR, Guglielmi G, Viñuela F. Endovascular treatment of basilar tip aneurysms using Guglielmi detachable coils: anatomic and clinical outcomes in 73 patients from a single institution. *Neurosurgery*. 2000;47:1332-42.
- Fiorella D, Albuquerque FC, Deshmuck VR, McDougall CG. Usefulness of the Neuroform stent for the treatment of cerebral aneurysms: results at initial (3-6 mo) follow-up. *Neurosurgery*. 2005;56:1191-202.
- Artmann H, Vonofakos D, Muller H, Grau H. Neuroradiologic and neuropathologic findings with growing giant intracranial aneurysm: review of the literature. *Surg Neurol*. 1984;21:391-401.
- Strother CM, Graves VB, Rappe A. Aneurysm hemodynamics: an experimental study. *Am J Neuroradiol*. 1992;13:1089-95.
- Guglielmi G. The beginning and the evolution of the endovascular treatment of intracranial aneurysms: from the first catheterization of brain arteries to the new stents. *J Neurolinterv Surg*. 2009;1:53-5.
- Guglielmi G, Viñuela F, Duckwiler G, et al. Endovascular treatment of posterior circulation aneurysms by electrothrombosis using electrically detachable coils. *J Neurosurg*. 1992;77:515-24.
- Guglielmi G, Viñuela F, Dion J, Duckwiler G. Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 2: Preliminary clinical experience. *J Neurosurg*. 1991;75:8-14.
- Fiorella D, Albuquerque FC, McDougall CG. Durability of aneurysm embolization with matrix detachable coils. *Neurosurgery*. 2006;58:51-9.
- Niimi Y, Song J, Madrid M, Berenstein A. Endosaccular treatment of intracranial aneurysms using matrix coils: early experience and midterm follow-up. *Stroke*. 2006;37:1028-32.
- Deshaies EM, Adamo MA, Boulousa AS. Prospective single-center analysis of the safety and efficacy of the HydroCoil embolization system for the treatment of intracranial aneurysms. *J Neurosurg*. 2007;106:226-33.
- Gaba RC, Ansari SA, Roy SS, Marden FA, Viana MA, Malisch TW. Embolization of intracranial aneurysms with hydrogel-coated coils versus inert platinum coils: effects on packing density, coil length and quantity, procedure performance, cost, length of hospital stay, and durability of therapy. *Stroke*. 2006;37:1443-50.
- Moret J, Cognard C, Weill A, Castaings L, Rey A. Reconstruction technique in the treatment of wide-neck intracranial aneurysms. Long-term angiographic and clinical results. Apropos of 56 cases. *J Neuroradiol*. 1997;24:30-44.
- Heros RC. Complications of balloon-assisted coil embolization of intracranial aneurysms. *J Neurosurg*. 2006;105:393-5.
- Koebbe CJ, Veznedaroglu E, Jabbour P, Rosenwasser RH. Endovascular management of intracranial aneurysms: current experience and future advances. *Neurosurgery*. 2006;59 Suppl 3:93-102.
- Díaz-Romero R, Zenteno M, Santos-Franco JA, Soto-Hernández JL, Lee A. Perianeurysmal abscess and meningitis after endovascular coil placement for an intracranial aneurysm. *Surg Infect (Larchmt)*. 2009;10:359-62.
- Johnston SC, Dowd CF, Higashida RT, et al. Predictors of rehemorrhage after treatment of ruptured intracranial aneurysms: the Cerebral Aneurysm Rupture After Treatment (CARAT) study. *Stroke*. 2008;39:120-5.
- Nelson P, Sahlein D, Shapiro M, et al. Recent steps toward a reconstructive endovascular solution for the orphaned, complex-neck aneurysm. *Neurosurgery*. 2006;59 Suppl 3:77-92.
- Raymond J, Guilbert F, Weill A, et al. Long-term angiographic recurrences after selective endovascular treatment of aneurysms with detachable coils. *Stroke*. 2003;34:1398-403.
- Kole MK, Pelz DM, Kalapos P, Lee DH, Gulka IB, Lownie SP. Endovascular coil embolization of intracranial aneurysms: important factors related to rates and outcomes of incomplete occlusion. *J Neurosurg*. 2005;102:607-15.
- Murayama Y, Nien YL, Duckwiler G, et al. Guglielmi detachable coil embolization of cerebral aneurysms: 11 years' experience. *J Neurosurg*. 2003;98:959-66.
- Kang HS, Han MH, Kwon BJ, et al. Short-term outcome of intracranial aneurysms treated with polyglycolic acid/lactide copolymer-coated coils compared to historical controls treated with bare platinum coils: a single-center experience. *Am J Neuroradiol*. 2005;26:1921-8.
- Cloft HJ. HydroCoil for Endovascular Aneurysm Occlusion (HEAL) study: Periprocedural results. *Am J Neuroradiol*. 2006;27:289-92.
- González N, Duckwiler G, Jahan R, Murayama Y, Viñuela F. Challenges in the endovascular treatment of giant intracranial aneurysms. *Neurosurgery*. 2006;59 Suppl 3:113-24.
- Fiorella D, Albuquerque FC, Deshmuck VR, et al. Endovascular reconstruction with the Neuroform stent as monotherapy for the treatment of uncoilable intradural pseudoaneurysms. *Neurosurgery*. 2006;59:291-300.
- Choi DS, Kim MC, Lee SK, Willinsky RA, Terbrugge KG. Clinical and angiographic long-term follow-up of completely coiled intracranial aneurysms using endovascular technique. *J Neurosurg*. 2009. [Epub ahead of print]
- Saatci I, Geyik S, Yavuz K, Cekirge HS. Endovascular treatment of brain arteriovenous malformations with prolonged intranidal Onyx injection technique: long-term results in 350 consecutive patients with completed endovascular treatment course. *J Neurosurg*. 2011;115:78-88.
- Zenteno M, Santos-Franco J, Rodríguez-Parra V, et al. Management of direct carotid-cavernous sinus fistulas with the use of ethylene-vinyl alcohol (Onyx) only: preliminary results. *J Neurosurg*. 2010;112:595-602.
- Lubicz B, Plotin M, Mounayer C, Spelle L, Moret J. Selective endovascular treatment of intracranial aneurysms with a liquid embolic: a single-center experience in 39 patients with 41 aneurysms. *Am J Neuroradiol*. 2005;26:885-93.
- Serruys PW, Strauss BH, Beatt KJ, et al. Angiographic follow-up after placement of a self-expanding coronary artery stent. *N Engl J Med*. 1991;324:13-7.
- Higashida RT, Smith W, Gress D, et al. Intravascular stent and endovascular coil placement for a ruptured fusiform aneurysm of the basilar artery. Case report and review of the literature. *J Neurosurg*. 1997;87:944-9.
- Sekhon LHS, Morgan MK, Sorby W, Grinnell V. Combined endovascular stent implantation and endovascular coil placement for the treatment of a wide-necked vertebral artery aneurysm: technical case report. *Neurosurgery*. 1998;43:380-4.
- Wells-Roth D, Biondi A, Janardhan V, Chapple K, Gobin YP, Riina HA. Endovascular procedures for treating wide necked aneurysms. *Neuro-surg Focus*. 2005;18(2):E7.
- Valdivia y Alvarado M, Ebrahimi N, Benndorf G. Study of conformability of the new LEO plus stent to a curved vascular model using flat-panel detector computed tomography (DynaCT). *Neurosurgery*. 2009;64:130-4.
- Mocco J, Snyder KV, Albuquerque FC, et al. Treatment of intracranial aneurysms with the Enterprise stent: a multicenter registry. *J Neurosurg*. 2009;110:35-9.
- Krischek O, Miloslavski E, Fischer S, Shrivastava S, Henkes H. A comparison of functional and physical properties of self-expanding intracranial stents [Neuroform3, Wingspan, Solitaire, Leo(+), Enterprise]. *Minim Invasive Neurosurg*. 2011;54(1):21-8.

52. Zenteno M, Modenesi Freitas JM, Aburto-Murrieta Y, et al. Balloon-expandable stenting with and without coiling for wide-neck and complex aneurysms. *Surg Neurol.* 2006;66:603-10.
53. Zenteno MA, Santos-Franco JA, Freitas-Modenesi JM, et al. Sole stenting in the management of aneurysms of the posterior circulation. A prospective series of 20 patients. *J Neurosurg.* 2008;108:1104-18.
54. Pandey AS, Koebbe C, Rosenwasser RH, Veznedaroglu E. Endovascular coil embolization of ruptured and unruptured posterior circulation aneurysms: review of a 10-year experience. *Neurosurgery.* 2007;60:626-37.
55. Lubicz B, Bandeira A, Bruneau M, Dewindt A, Balériaux D, De Witte O. Stenting is improving and stabilizing anatomical results of coiled intracranial aneurysms. *Neuroradiology.* 2009;51:419-25.
56. Geremia G, Haklin M, Brenneke L. Embolization of experimentally created aneurysms with intravascular stent devices. *Am J Neuroradiol.* 1994;15:1223-31.
57. Geremia G, Brack T, Brenneke L, Haklin M, Falter R. Occlusion of experimentally created fusiform aneurysms with porous metallic stents. *Am J Neuroradiol.* 2000;21:739-45.
58. Zenteno MA, Murillo-Bonilla LM, Guinto G, et al. Sole stenting bypass for the treatment of vertebral artery aneurysms: technical case report. *Neurosurgery.* 2005;57(ONS Suppl 1):ONS-208.
59. Zenteno M, Santos-Franco JA, Aburto-Murrieta Y, et al. Superior cerebellar artery aneurysms treated using the sole stenting approach. *J Neurosurg.* 2007;107:860-4.
60. Santos-Franco JA, Zenteno M, Lee A. Dissecting aneurysms of the vertebrobasilar system. A comprehensive review on natural history and treatment options. *Neurosurg Rev.* 2008;31:131-40.
61. Doerfler A, Wanke I, Egelhof T, Stolke D, Forsting M. Double-stent method: therapeutic alternative for small wide-necked aneurysms. Technical note. *J Neurosurg.* 2004;100:150-4.
62. Sadasivan C, Leber BB, Guonis MJ, Lopes DK, Hopkins LN. Angiographic quantification of contrast medium washout from cerebral aneurysms after stent placement. *Am J Neuroradiol.* 2002;23:1214-21.
63. Ahn JY, Han IB, Kim TG, et al. Endovascular treatment of intracranial vertebral artery dissections with stent placement or stent-assisted coiling. *Am J Neuroradiol.* 2006;27:1514-20.
64. Wanke I, Forsting M. Stents for intracranial wide-necked aneurysms: more than mechanical protection. *Neuroradiology.* 2008;50:991-8.
65. Alexander MJ, Smith TP, Tucci DL. Treatment of an iatrogenic petrous carotid artery pseudoaneurysm with a Symbiot covered stent: technical case report. *Neurosurgery.* 2002;50:658-62.
66. Saatci I, Cekirge HS, Ozturk MH, et al. Treatment of internal carotid artery aneurysms with a covered stent: experience in 24 patients with mid-term follow-up results. *Am J Neuroradiol.* 2004;25:1742-9.
67. Yi AC, Palmer E, Luh GY, Jacobson JP, Smith DC. Endovascular treatment of carotid and vertebral pseudoaneurysms with covered stents. *Am J Neuroradiol.* 2008;29:983-7.
68. Fiorella D, Lylyk P, Szikora I, et al. Curative cerebrovascular reconstruction with the Pipeline embolization device: the emergence of definitive endovascular therapy for intracranial aneurysms. *J NeuroInterv Surg.* 2009;1:56-65.
69. Lylyk P, Miranda C, Ceratto R, et al. Curative endovascular reconstruction of cerebral aneurysm with pipeline embolization device: the Buenos Aires Experience. *Neurosurgery.* 2009;64:632-43.
70. Binning MJ, Natarajan SK, Bulsara KR, Siddiqui AH, Hopkins LN, Levy EI. SILK flow-diverting device for intracranial aneurysms. *World Neurosurg.* 2011;76(5):477.e1-6.
71. Tähtinen OI, Manninen HI, Vanninen RL, et al. The silk flow-diverting stent in the endovascular treatment of complex intracranial aneurysms: technical aspects and midterm results in 24 consecutive patients. *Neurosurgery.* 2012;70:617-24.
72. Puffer R, Kalmes DF, Cloft HJ, Lanzino G. Patency of the ophthalmic artery after flow diversion treatment of paraclinoid aneurysms. *J Neurosurg.* DOI:10.3171/2011.11.JNS111612.
73. Lylyk P, Ferrario M, Pabón B, Miranda C, Doroszuk G. Buenos Aires experience with the Neuroform self-expanding stent for the treatment of intracranial aneurysms. *J Neurosurg.* 2005;102:235-41.
74. Levy EI, Boulos AS, Bendok BR, et al. Brainstem infarction after delayed thrombolysis of a stented vertebral artery fusiform aneurysm: case report. *Neurosurgery.* 2002;51:1280-4.
75. Fiorella D, Thiabolt L, Albuquerque FC, Deshmukh VR, McDougall CG, Rasmussen PA. Antiplatelet therapy in neuroendovascular therapeutics. *Neurosurg Clin N Am.* 2005;16:517-40.
76. Hankey GJ, Eikelboom JW. Antiplatelet drugs. *MJA.* 2003;178: 568-74.
77. Luis G, Wady AY, Saucedo JF. Can we prevent in-stent restenosis? *Curr Opin Cardiol.* 2002;17:518-25.
78. Higashida RT, Halbach VV, Dowd CF, et al. Interventional neurovascular treatment with detachable balloons – Results in 215 cases. *Radiology.* 1991;178:663-70.
79. Jiang WJ, Xu XT, Du B, et al. Comparison of elective stenting of severe vs. moderate intracranial atherosclerotic stenosis. *Neurology.* 2007;68:420-6.
80. The SSYLVA Study investigators. Stenting of symptomatic atherosclerotic lesions in the vertebral or intracranial arteries (SSYLVA). *Stroke.* 2004;35:1388-92.
81. Higashida RT, Meyers PM, Connors JJ, et al. Intracranial angioplasty & stenting for cerebral atherosclerosis: a position statement of the American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology, Society of Interventional Radiology, and the American Society of Neuroradiology. *J Vasc Interv Radiol.* 2005;16:1281-5.
82. Han PP, Albuquerque FC, Ponce FA, et al. Percutaneous intracranial stent placement for aneurysms. *J Neurosurg.* 2003;99:23-30.
83. Henkes H, Bose A, Felber S, Miloslavski E, Berg-Dammer E, Kuhne D. Endovascular coil occlusion of intracranial aneurysms assisted by a novel self-expandable Nitinol microstent (Neuroform). *Interv Neuroradiol.* 2002;8:107-19.
84. Lubicz B, Leclerc X, Gauvrit JY, Lejeune JP, Pruvot JP. Giant vertebrobasilar aneurysms: endovascular treatment and long-term follow-up. *Neurosurgery.* 2004;55:316-26.
85. Deutschmann HA, Wehrschiuetz M, Augustin M, Niederkorn K, Klein GE. Long-term follow-up after treatment of intracranial aneurysms with the Pipeline embolization device: results from a single center. *Am J Neuroradiol.* 2011 Dec 8. [Epub ahead of print]



## Perspectiva endovascular en el manejo de los aneurismas intracraneales. Parte 2: Indicaciones y estrategia terapéutica

Marco Zenteno<sup>1,2</sup>, Jorge Arturo Santos Franco<sup>3\*</sup>, Ángel Lee<sup>2,4</sup>, Fernando Viñuela<sup>5</sup>, José María Modenesi Freitas<sup>6</sup> y Susana Vega Montesinos<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Terapia Endovascular Neurológica del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, México D.F.; <sup>2</sup>Centro Integral de Enfermedad Vascular Cerebral, Hospital Ángeles del Pedregal, México, D.F.; <sup>3</sup>Servicio de Neurocirugía, Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), México, D.F.; <sup>4</sup>Departamento de Neurocirugía del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición, México, D.F.; <sup>5</sup>Servicio de Neurorradiología, Universidad de California Los Ángeles (UCLA), EE.UU.; <sup>6</sup>Centro de Neurorradiología Intervencionista, Vitória, ES, Brasil

### Resumen

El éxito y la estabilidad de la oclusión de los aneurismas intracraneales (AI) se pueden conseguir luego de una adecuada conceptualización y aplicación de las técnicas endovasculares actuales, que a su vez se deben fundamentar en el conocimiento de los dispositivos disponibles y en el análisis de las características específicas del aneurisma y de su vaso portador, a lo que hemos denominado como complejo aneurismático.

**PALABRAS CLAVE:** Aneurisma intracraneal. Terapia endovascular neurológica. Coil. Stent. Hemorragia subaracnoidea.

### Abstract

The success and stability of the occlusion of intracranial aneurysms can be achieved after an adequate conceptualization and implementation of current endovascular techniques, which in turn should be based on knowledge of available devices and the analysis of the specific characteristics the aneurysm and its parent artery to what we called aneurysmal complex.

**KEY WORDS:** Intracranial aneurysms. Neurological endovascular therapy. Coil. Stent. Subarachnoid hemorrhage.

## Introducción

El tratamiento endovascular de los AI ha mostrado ser efectivo y seguro<sup>1-4</sup> y, por tanto, puede ser considerado como el manejo de primera elección en muchos casos. Sin embargo las características de algunos aneurismas hacen que el manejo endovascular se torne más riesgoso y/o menos eficaz en relación con el tratamiento quirúrgico. Gracias a los conocimientos de los conceptos morfológicos y hemodinámicos y del desarrollo de los dispositivos endovasculares

podemos establecer estrategias e indicaciones precisas de la terapia endovascular neurológica (TEN).

Se debe tratar el complejo aneurismático compuesto por el saco, el vaso paterno y el *ostium*. Desde el punto de vista endovascular preferimos llamar *ostium* a lo que en cirugía se denomina cuello, ya que la morfología angiográfica puede llegar a ser muy diferente de la morfología que se visualiza en la microcirugía. Muchos de los esfuerzos se deben dirigir a la modificación de la estructura vascular, que consiste en la reconstrucción del vaso y la modificación de la anatomía o arquitectura vascular. Por tanto, el abordaje endovascular debe contemplar en la actualidad la relación entre el aneurisma y el vaso portador.

### Correspondencia:

\*Jorge Arturo Santos Franco  
Servicio de Neurocirugía del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS  
Seris y Zaachila, s/n  
Col. La Raza, C.P. 02990, Delegación Azcapotzalco, México, D.F.  
E-mail: jasantosfranco@hotmail.com  
jorge\_santos@unam.mx

Fecha de recepción en versión modificada: 28-03-2012

Fecha de aceptación: 24-04-2012



## Técnicas endovasculares

En la primera parte de esta serie de artículos ya nos referimos a los sustratos morfológico y hemodinámico responsables del desarrollo de los AI. Asimismo, analizamos los dispositivos y materiales disponibles actualmente para tratar esta grave patología. De tal análisis podemos afirmar que el tratamiento endovascular actual debe incluir:

- Manejo intraaneurismático: el objetivo es solamente la exclusión del saco aneurismático sin tratar de modificar las características hemodinámicas ni anatómicas del vaso paterno. Para tal efecto están descritas dos técnicas, la embolización simple con *coils* (Fig. 1) y la embolización asistida con balón (Figs. 2 A-D)<sup>5</sup> o *stent* (Fig. 3)<sup>6,7</sup>. La embolización simple se practica en casos donde el aneurisma presenta *ostium* pequeño capaz de contener los *coils*, mientras que las técnicas asistidas se aplican en casos de aneurismas de cuello ancho donde el empleo de balón o de *stent* solamente cumple con el objetivo de evitar la migración intravascular de los *coils*. En algunos aneurismas de cuello ancho puede ser exitosa la embolización con *coils* 3D, complejos y 360° sin necesidad de asistencia de otros dispositivos (Figs. 1 G-I).
- Reconstrucción vascular: consiste en la modificación intencional del patrón del flujo sanguíneo (factor hemodinámico) para inducir trombosis del aneurisma. En otros casos se aplica también el cambio intencional de los aspectos anatómico e histológico. Para tales efectos el *stent* es el dispositivo indicado y las técnicas de *sole stenting* (SS) y de redirección del flujo son los ejemplos más claros (Fig. 4)<sup>7-13</sup>.
- Manejo combinado: es cuando se realiza la reconstrucción vascular con *stents* en casos de manejo fallido con *coils* (Figs. 2 y 5) o viceversa, cuando el SS no consiguió la trombosis intraaneurismática debido a una inadecuada corrección de las características anatómicas y/o hemodinámicas. En este último caso se deben utilizar *coils* en una segunda instancia<sup>7,10</sup>.

## Indicaciones y estrategias según el análisis de los componentes del complejo aneurismático

El complejo aneurismático comprende: el saco aneurismático, el cuello (*ostium*) y el vaso paterno.

Nuestros esfuerzos deben ir encaminados a tratar este complejo mediante el análisis de sus componentes.

### Saco aneurismático

#### Integridad del saco aneurismático

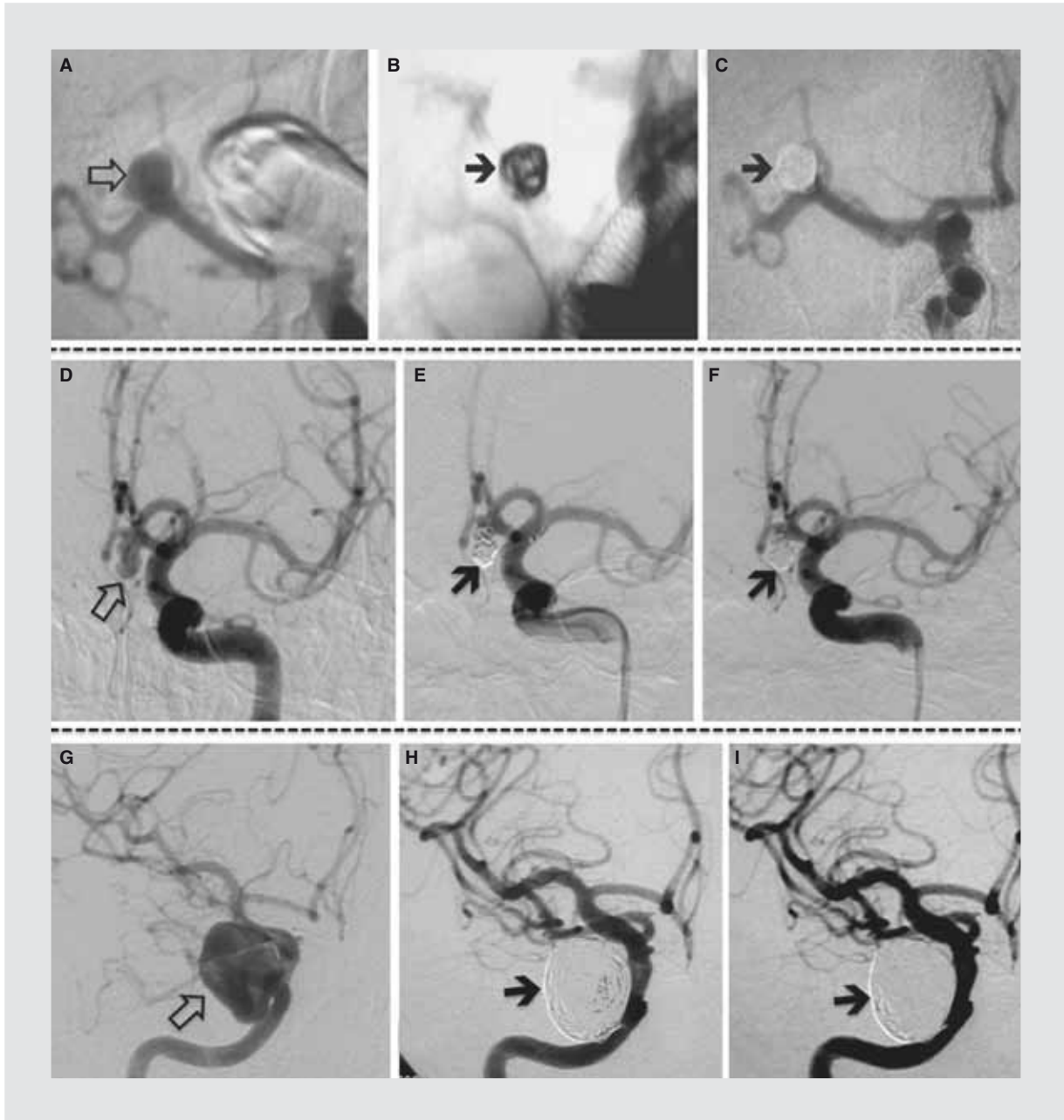
##### *Aneurisma no roto*

Aquí podemos utilizar dispositivos como el *stent*, ya que existe una ventana clínica mucho más amplia para la antiagregación requerida. Además, la ausencia de vasospasmo permite un mejor análisis de la morfología del complejo aneurismático.

##### *Aneurisma roto*

En los aneurismas rotos hay que tomar en cuenta el estado clínico del paciente y la presencia de factores derivados de la ruptura que deberán ser bien evaluados mediante métodos de imagen como la tomografía computarizada (TC) y/o la resonancia magnética (RM). Estos factores son la hemorragia subaracnoidea (HSA), los hematomas intracraneales (intraparenquimatosos, subdurales, epidurales), irrupción ventricular, hidrocefalia, edema cerebral, y la severidad del vasospasmo con sus consecuencias isquémicas (Fig. 6). Los pacientes que presenten lesiones con efecto de masa con repercusión clínica deberán ser intervenidos quirúrgicamente para eliminar el efecto de vector y, de ser posible, tratar definitivamente al aneurisma. Debemos ser especialmente cautos en la selección de los pacientes que requieran *stent* para reconstrucción vascular y/o como asistencia para la embolización con *coils*, ya que en ellos la antiagregación es indispensable, pero a su vez contraindica y dificulta procedimientos quirúrgicos ulteriores (véase Trombosis intra-*stent* y antiagregación de la parte 1 de esta serie de artículos). En este sentido la embolización asistida con balón (*remodeling*) puede ser útil.

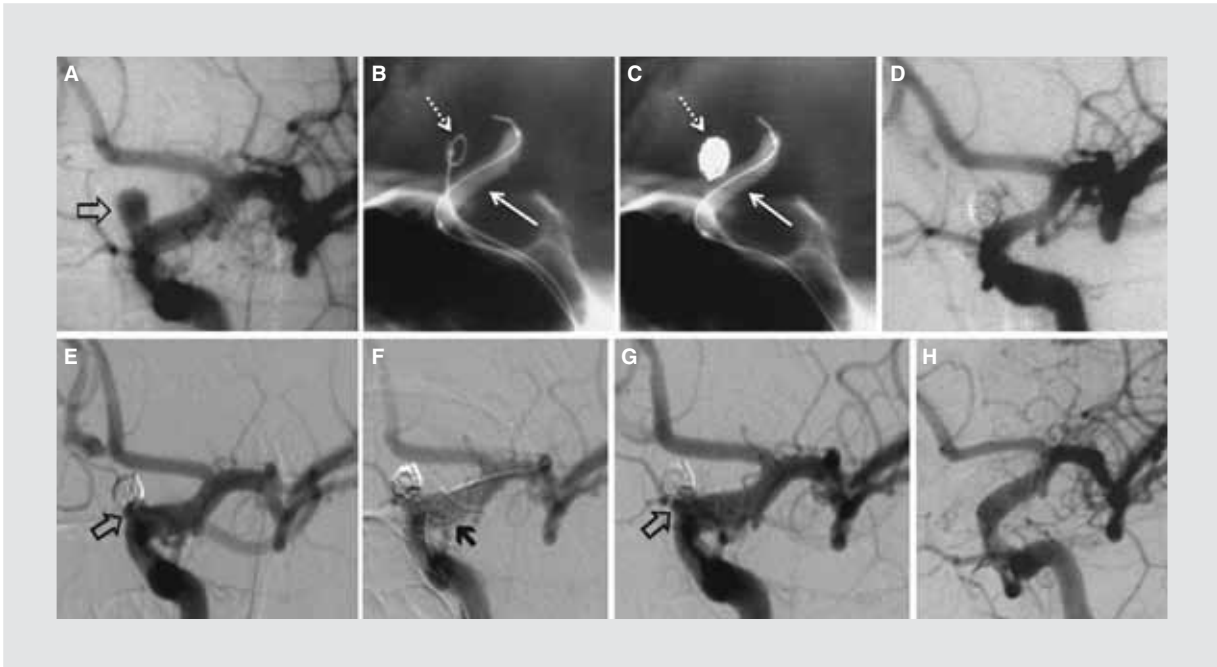
Debemos evaluar adecuadamente la condición clínica<sup>14</sup>. Los enfermos con grados I y II de la escala Hunt y Kosnik suelen ser buenos candidatos para TEN, mientras que en los pacientes en grado V no suele ser ético algún tipo de manejo definitivo del aneurisma. Los pacientes en grado III y IV son candidatos potenciales. En ellos debemos determinar minuciosamente los eventos directos o indirectos que condicionan el mal estado clínico, por ejemplo, el vasospasmo es causa frecuente del deterioro clínico y la angioplastia mecánica y/o química puede ser determinante para



**Figura 1.** Embolización simple con coils. **A-C:** aneurisma roto de la bifurcación de la ACM (flecha hueca en **A**). Se logró la embolización a pesar del ostium ancho, inicialmente con coils 3D que formaron un marco que luego se rellenó con coils helicoidales (flecha gruesa en **B** y **C**). **C** muestra la exclusión completa del aneurisma. **D-F:** aneurisma roto de la arteria comunicante anterior (flecha hueca en **D**). A pesar del ostium ancho, se embolizó el aneurisma con coils complejos sin complicaciones (flecha gruesa en **E**). El control a 1 año mostró estabilidad de la embolización (flecha gruesa en **F**). **G-I:** aneurisma gigante del segmento cavernoso de la ACI (flecha hueca en **G**). A pesar de ser una lesión de dimensiones grandes, el cuello es adecuado para soportar coils. Se utilizaron GDC 360° con los que se logró la embolización completa (flecha gruesa en **H**). El control a 1 año mostró una embolización estable.

lograr una buena evolución (Fig. 6)<sup>15</sup>. Los pacientes portadores de hematoma con efecto de masa e hidrocefalia no tolerada son malos candidatos para TEN, sin embargo los casos con hematomas pequeños sin hipertensión endocraneal (HEC) ni efecto de masa o con hidrocefalia incipiente sin HEC pueden ser candidatos para TEN. La técnica a utilizarse va de acuerdo con

otras características específicas del aneurisma que debemos analizar, tales como el tamaño, cuello, estado del vaso paterno, etc. En este punto es útil destacar que la embolización con *coils* intencionalmente parcial para protección inicial del aneurisma puede ser una muy buena opción para prevenir la rrruptura en pacientes que no puedan ser susceptibles a reconstrucción



**Figura 2.** Un ejemplo de remodeling con balón (A-D) en un aneurisma roto del segmento oftálmico (flecha hueca en A). No se desplegó un stent porque la paciente desarrolló dilatación ventricular susceptible de derivación quirúrgica. El aneurisma recanalizó parcialmente (flecha hueca en E) y ulteriormente se trató con la colocación de SAE (E-H). En B y C se observa la introducción de los coils dentro del aneurisma mientras se mantiene inflado el balón Hyperform para evitar la herniación de los coils hacia el lumen vascular (flecha delgada). A pesar de que el control final mostró un resultado excelente (D), a los 6 meses se observó compactación de los coils con la presencia de un espacio residual en el aneurisma (flecha hueca en E). Entonces se decidió el tratamiento con stent Leo+ (la flecha gruesa en F muestra las marcas helicoidales del stent). El control inmediato no mostró cambios (G), sin embargo la ASD a 6 meses evidenció exclusión del aneurisma. Este caso ejemplifica cómo el stent modifica a los factores hemodinámicos que influyen en el complejo aneurismático.

vascular por su evento agudo o en quienes se contra-indique la cirugía (mal estado clínico, vasospasmo, patologías concomitantes, etc.). El tratamiento se puede completar mediante manejo endovascular o quirúrgico en un segundo tiempo<sup>16,17</sup>. Los casos de HSA antigua<sup>14</sup> pero sin tratamiento definitivo del aneurisma pueden ser evaluados como aneurismas no rotos.

## Tamaño

Tradicionalmente se han clasificado los aneurismas respecto a su tamaño<sup>18,19</sup>. Se consideran pequeños cuando su diámetro máximo es menor de 10 mm, grandes cuando es de 10-25 mm, y gigantes cuando son mayores de 25 mm.

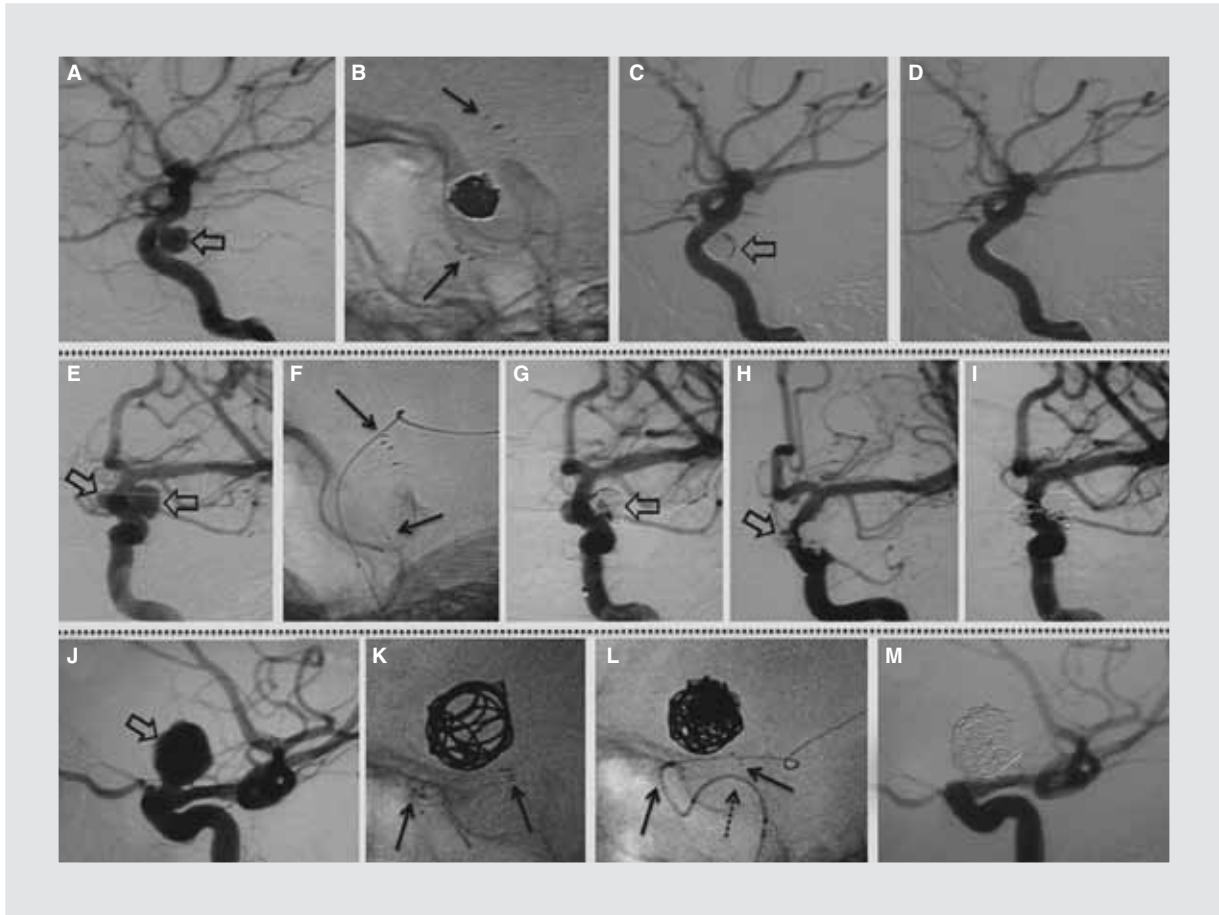
### Menores de 2 mm

Son malos candidatos para la embolización con *coils* ya que no existe un *coil* de medidas adecuadas y el riesgo de ruptura durante el procedimiento es alto. El recubrimiento quirúrgico no ha mostrado evidencia suficiente para evitar el resangrado<sup>3</sup>. Desde el punto

de vista endovascular la técnica indicada podría ser SS y de redirección de flujo con la finalidad de tratar el vaso enfermo e inducir la trombosis del aneurisma<sup>20,21</sup>. Zenteno, et al. reportan un riesgo de resangrado luego del SS de 5%<sup>10</sup>. La HSA asociada a algún padecimiento que requiera una pronta resolución quirúrgica se convierte en una contraindicación al SS (véase Integridad del saco aneurismático).

### Aneurismas pequeños

Suelen ser buenos candidatos para embolización. Se pueden tratar mediante embolización simple, ya que generalmente se asocian a un cuello pequeño, sin embargo debemos analizar otros factores tales como el vector del flujo, la integridad y el aspecto del vaso paterno con la finalidad de evitar recanalización. Un ejemplo claro son los aneurismas del segmento oftálmico localizados en el dorso de la arteria carótida interna (ACI), los del tope de la basilar y los de la bifurcación de la ACI que, aunque sean muchos de ellos pequeños con un *ostium* también pequeño, los efectos hemodinámicos y morfológicos predisponen la recanalización



**Figura 3.** Embolización asistida con stent. **A-D:** aneurisma incidental del segmento clinoides de la ACI (flecha hueca). Por ser de cuello pequeño se intentó su embolización simple con coils complejos, sin embargo éstos tendían a ingresar al vaso paterno. Por tanto, se desplegó un stent Neuroform3 (**B**) y a través de la malla de éste se introdujo un microcatéter para el despliegue de los coils dentro del aneurisma (**B**). El control inmediato mostró embolización del 95% del aneurisma (flecha hueca en **C**), mientras que el control a 1 año demuestra exclusión de la lesión (**D**). Este caso es un claro ejemplo de cómo el stent sirve como una simple barrera. **E-I:** dos aneurismas incidentales de cuello ancho en el segmento oftálmico de la ACI (flechas huecas) que indican un defecto de gran parte de la circunferencia del vaso paterno. Se inició el procedimiento con el despliegue de un stent Neuroform3 (flechas en **F**), seguido de la embolización secuencial de los aneurismas (flechas huecas en **G** y **H**). Se logró la oclusión de alrededor de 90% de ambos aneurismas, sin embargo el control a 1 año evidencia la exclusión completa y estable de las lesiones (**I**). En este caso el stent no es solamente una simple barrera, es además un instrumento de reconstrucción vascular. **J-M:** aneurisma gigante parcialmente trombosado del segmento oftálmico (dorsal carotídeo) (flecha hueca). El cuello es pequeño y podía soportar muy bien una embolización simple, sin embargo el índice de recanalización en esta localización es elevado; además, el ingreso de los coils en la lesión podría liberar émbolos hacia el vaso paterno. Se decidió la colocación de stent Neuroform3 y la embolización con coils (flechas delgadas en **K** y **L**). Como el control inmediato mostró residual de más de 10%, se colocó otro stent Neuroform3 telescopado dentro del primer stent (la flecha delgada en **L** indica al stent dentro de su microcatéter durante la navegación sobre la microguía). En la ASD a 6 meses se observa la exclusión perdurable del aneurisma (**M**).

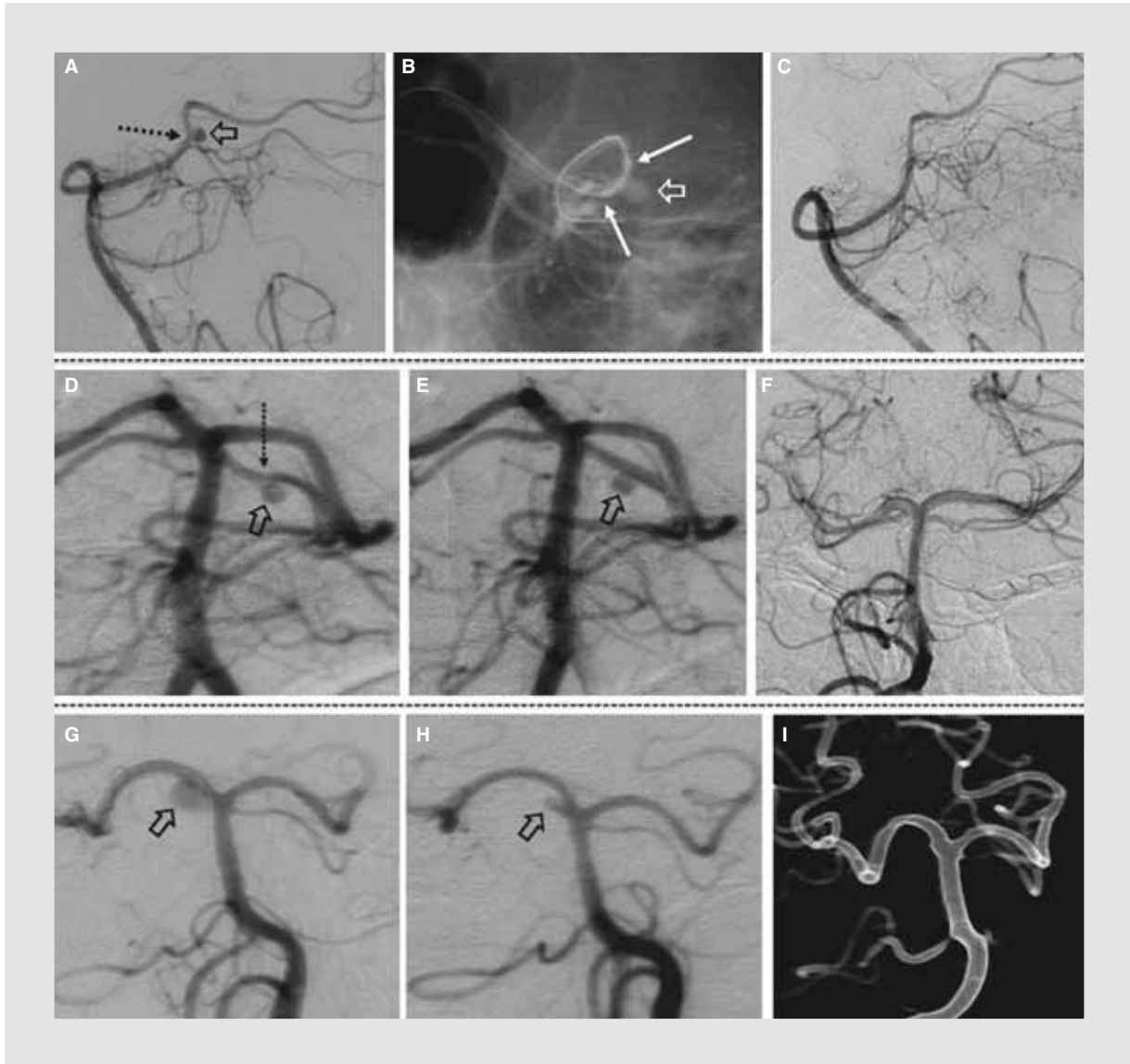
(Figs. 2 y 5). En estos casos el uso concomitante de *stent* puede ofrecernos resultados duraderos y estables (Figs. 3 J-M)<sup>7,22</sup>. El *ostium* ancho, la geometría adversa o el vaso paterno de contorno irregular pueden generar la necesidad de reconstrucción vascular con *stent* o redireccionadores de flujo.

### Aneurismas grandes y gigantes

Su historia natural conlleva morbimortalidad elevada, por eso deben ser tratados a pesar de los riesgos<sup>23</sup>.

Suelen implicar muchos retos para la TEN: a) generalmente se requieren múltiples dispositivos, lo que puede incrementar riesgos y costos; b) el efecto de masa es incierto. El manejo con *coils* puede condicionar un empeoramiento de los síntomas compresivos, mientras que en otros casos se revierten sin poder conocer aún los factores definitivos que influyen en esta ambigüedad de comportamiento, y c) el cuello generalmente es muy ancho e involucra gran parte de la circunferencia del vaso paterno, y por ende el saco suele incluir ramos susceptibles a ser obstruidos<sup>18,24</sup>. Es en



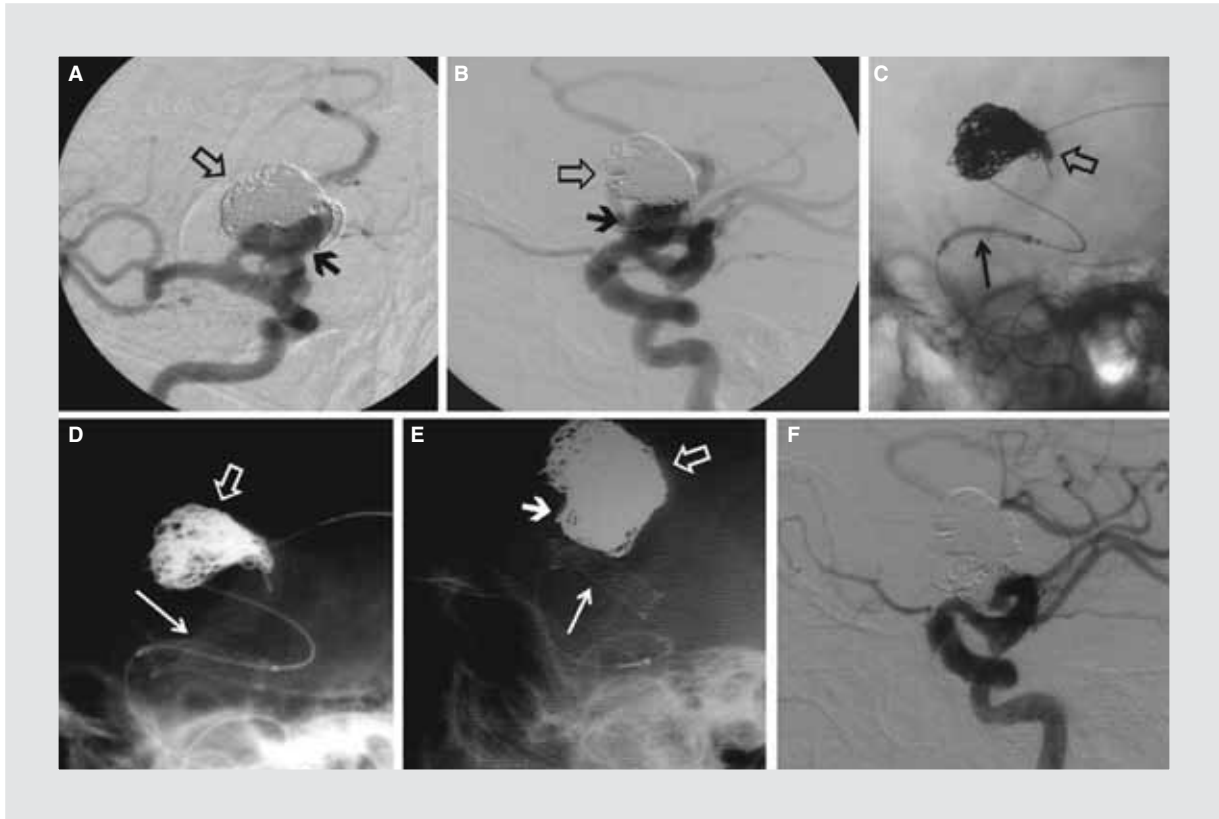


**Figura 4.** Sole stenting. **A-C:** aneurisma roto entre los segmentos P2 y P3 de la arteria cerebral posterior (flecha hueca). Es evidente en **A** que el aneurisma se origina en el vértice de un ángulo vascular (flecha punteada). Se trató mediante el despliegue de un stent Pharos, que es SBE (flechas delgadas en **B**). En **B** se aprecia la permanencia del medio de contraste dentro del aneurisma (flecha hueca) una vez que el stent fue liberado. El control a 1 año muestra exclusión del aneurisma y cambio geométrico del vaso paterno (**C**). **D-F:** aneurisma roto entre los dos primeros segmentos de la ACS (flecha hueca). La flecha punteada en **A** alerta sobre el hecho de que el aneurisma se origina en el vértice de un ángulo vascular. Se trató mediante el despliegue de un SBE que corrigió el ángulo vascular y mantuvo el medio de contraste dentro del aneurisma (flecha hueca en **F**). El control al año muestra trombosis completa del aneurisma (**F**). Éste y el caso precedente demuestran que los SBE son capaces de modificar condiciones hemodinámicas y geométricas que influyen sobre los aneurismas. **G-H:** aneurisma parcialmente trombosado de la arteria basilar entre la emergencia de las arterias cerebral posterior y ACS (flechas huecas). Se trató mediante colocación de stent Neuroform3 cubriendo el ostium. Se observó la trombosis progresiva del aneurisma en las ASD a 3 meses (flecha hueca en **H**) y 1 año. En este caso el SAE no modifica la angioarquitectura, sin embargo modifica los factores hemodinámicos.

este tipo de aneurismas cuando ocurren la mayoría de complicaciones y fallas, sin embargo para la cirugía son lesiones igual de complicadas con morbimortalidad similar o peor<sup>18</sup>. En la evaluación de estos aneurismas es fundamental la prueba de oclusión con el fin de valorar la colateralidad. La colateralidad es inadecuada

cuando se observa un retraso de la fase angiográfica venosa mayor de 2 s en el eje ocluido o cuando se presentan datos clínicos de hipoxia<sup>25</sup>. En algunas ocasiones la oclusión del vaso paterno (OVP) es el tratamiento definitivo<sup>26-30</sup>, sin embargo el desarrollo actual de los dispositivos endovasculares hace que la TEN





**Figura 5.** Caso de recanalización de un aneurisma grande del segmento oftálmico (flechas huecas) previamente roto. La recanalización se hizo evidente después de 3 meses de la embolización simple con coils (flechas gruesas en A y B). Se decidió combinar el manejo con colocación de SBE (flecha delgada en C-E) y nueva embolización con coils (flecha gruesa en E). El control a 6 meses (F) demuestra estabilidad de la embolización.

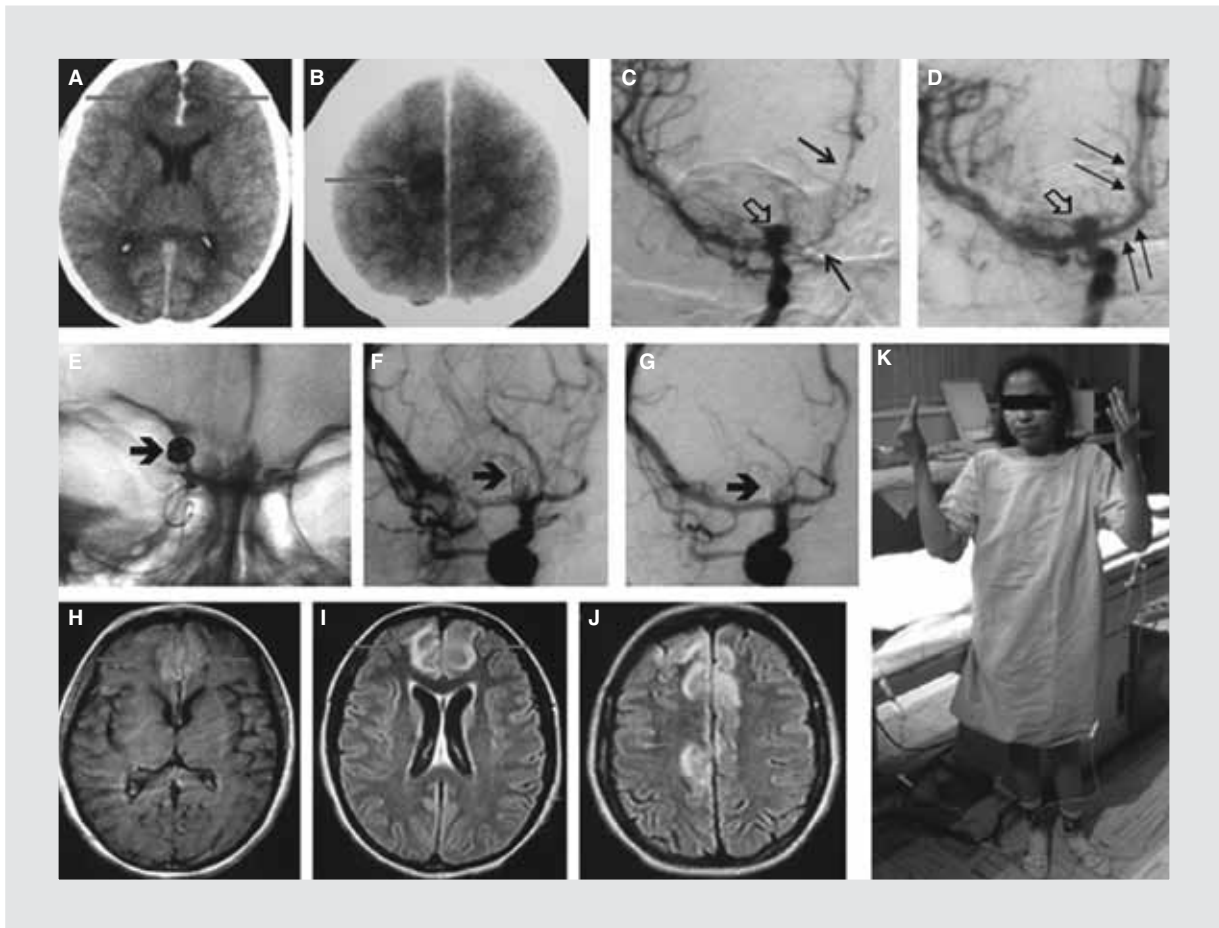
actual evite en lo posible la OVP, y sólo se aplica cuando otras estrategias han fallado.

El plan puede variar desde la embolización simple (Figs. 1 G-I), embolización asistida con *stent* (Figs. 3 J-M), reconstrucción vascular o abordaje combinado (Fig. 5). Son muchos los casos en que el cuello es muy ancho (véase Cuello) y/o se originan de un segmento vascular de aspecto displásico o de geometría y hemodinámica adversa, por lo que la reconstrucción vascular es muchas veces la medida más conveniente. De esta manera, se tiende a disminuir la posibilidad de compactación de los *coils* y recanalización del aneurisma. Los *coils* con hidrogel pueden ser una buena herramienta con la finalidad de disminuir el índice de compactación y recanalización (Fig. 5)<sup>31</sup>. En algunos casos de cuello ancho en que no es necesaria la modificación de las características anatómicas y/o hemodinámicas, la embolización simple con *coils* 3D, complejos o 360° puede ser suficiente (Figs. 1 G-I). Se debe tener en cuenta que los aneurismas gigantes suelen presentar trombos en su interior con la posibilidad de migración de ellos durante la embolización<sup>32-34</sup>. La imagen por

RM, la angiografía mediante TC (angio-TC) y más recientemente la TC por detector plano (Dyna-CT), son herramientas útiles para evaluar estos aneurismas, y el *stent* podría ser considerado como una barrera para evitar la migración de trombos. Ya hay casos reportados de aneurismas gigantes tratados con éxito mediante SS y redireccionadores de flujo<sup>11</sup>.

### Cuello u ostium

Éste es el sitio de entrada (*in-flow*) y de salida del flujo sanguíneo (*out-flow*). Preferimos denominarlo como *ostium*, ya que no es un cuello en sentidos hemodinámico y angiográfico estrictos, ya que el sentido estricto morfológico puede ser mucho más ancho de lo que se demuestra en la angiografía por sustracción digital (ASD). Es aquí donde se encuentran fibras musculares y lámina elástica interna adelgazadas que desaparecen progresivamente en el saco. Se ha determinado como *ostium* ancho al que tiene un diámetro mayor de 4 mm o una relación domo/cuello menor de 1.5.



**Figura 6.** Embolización simple con coils de un aneurisma roto en la bifurcación de la ACI. La paciente acudió 2 semanas luego de la HSA con cuadro de paraparesia 3/5 y la TC evidenció zonas de infarto en territorio de ambas pericallosas. La ASD mostró el aneurisma (flecha hueca en C) y vasospasmo severo en la arteria cerebral anterior (flechas delgadas en C). Se venció el vasospasmo (flechas delgadas en D) luego de la instilación intraarterial selectiva y fraccionada de 1,200 mg de nimodipino. El aneurisma fue embolizado al 100% (flecha gruesa en E-G). La imagen por RM mostró el territorio infartado ya observado en la TC, sin embargo, la paciente mejoró de la paraparesia con la que había ingresado (K).

## Cuello pequeño

Es adecuado para la colocación de *coils* sin necesidad de la asistencia de otro método. En casos donde la localización del aneurisma sea en un ángulo vascular o que el vaso presente un aspecto displásico, es conveniente la colocación de *stent* para modificar la geometría o tratar el vaso enfermo además del aneurisma (p. ej. algunos aneurismas del segmento oftálmico de la ACI o del tope de la arteria basilar). En la circulación posterior con cuello pequeño, el SS ha mostrado ser una estrategia adecuada<sup>7,10</sup>.

## Cuello ancho

Es el responsable del crecimiento exagerado del aneurisma, ya que permite una zona de recirculación

que resulta en fatiga de la pared del saco, por eso no es coincidencia que los aneurismas grandes y gigantes suelen presentar *ostium* ancho. Por otro lado, las fuerzas del flujo sanguíneo son más evidentes en la porción distal de este *ostium*, lo que favorece la ruptura del aneurisma<sup>35</sup>. El efecto que ejerce la fuerza dinámica sobre los aneurismas ya embolizados incrementa el índice de compactación y la recanalización. Por estas razones creemos que el *stent* es indispensable en este tipo de cuello. En casos de geometría adversa, recomendamos el uso de un *stent* con balón expansible (SBE) (Fig. 4)<sup>7-10</sup>. En casos de HSA con alguna contraindicación para la colocación de *stent* se puede recurrir inicialmente a la embolización simple con *coils* para protección del saco, ya sea con técnica asistida con balón (Fig. 2) o uso de *coils* 3D, complejos o 360° para complementar el tratamiento con la colocación de *stent* superada la fase aguda.

## Vaso paterno

Creemos que con manejo del vaso paterno mediante técnicas de reconstrucción vascular la TEN llegará a niveles elevados de éxito en el manejo de los AI. No estamos ajenos a la controversia que estos conceptos puedan provocar.

## Aspecto anatómico-geométrico

La reconstrucción con *stent* es altamente recomendable y en ocasiones indispensable en los casos en que el vaso muestre contornos irregulares o francamente displásicos. Cuando el aneurisma se origina en el vértice de un ángulo o en la convexidad de una curva es recomendable la rectificación del mismo con la intención de desviar el flujo sanguíneo y disminuir el flujo de entrada (Figs. 3 y 4). El SBE es eficaz en la ACI supraclinoidea, mientras que el *stent* autoexpansible (SAE) ha mostrado capacidad de corregir la geometría de vasos distales al polígono de Willis<sup>7-10</sup>. Además de asistir a la embolización con *coils*, el *stent* puede disminuir los índices de recanalización debido a la modificación de los aspectos geométricos y hemodinámicos. En estos casos también se puede aplicar la técnica de SS, sobre todo en aneurismas incidentales. Está por demostrarse aún en series grandes si todos los aneurismas gigantes son susceptibles al SS, sin embargo nosotros tenemos un caso tratado hace 10 años que se excluyó de la circulación con esta técnica<sup>36</sup>.

## Aspecto hemodinámico

Los fenómenos hemodinámicos son responsables de la génesis y desarrollo de los aneurismas. Cuando se modifica la geometría vascular con *stent* se pueden cambiar también los vectores de la fuerza de impacto sobre la pared vascular de las presiones dinámica y estática<sup>7-10,37-40</sup>. Además, el *stent* modifica el flujo laminar con disminución de la fuerza de fricción mural, y por ende reduce y detiene la perpetuación del aneurisma. Este fenómeno se observa mejor en los aneurismas laterales o en «contra flujo». En nuestra observación suponemos que la escasa fuerza radial de los SAE condiciona un mal adosamiento con el endotelio, resultando en un cambio definitivo del flujo laminar a un flujo turbulento con alteración de la fuerza de fricción mural. Cuando se consigue modificar el patrón hemodinámico, la consecuencia es la estasis intraaneurismática, trombosis y oclusión del aneurisma ya demostrada por nuestro grupo<sup>8-10</sup>. En los casos embolizados con

*coils* el *stent* disminuye el impacto de las fuerzas dinámicas de la sangre contra los *coils*, aminorando el índice de recanalización<sup>7,18,22</sup>.

## Localización del complejo aneurismático

Se localizan en dos compartimientos: circulación anterior y circulación posterior.

- Circulación anterior: actualmente son fácilmente accesibles mediante vía endovascular. Queda claro que los aneurismas del segmento oftálmico, clinoideo o cavernoso ofrecen mayor dificultad para la cirugía, por eso la TEN es una indicación clara para este tipo de aneurismas. Los aneurismas del complejo comunicante anterior y de la bifurcación de la arteria cerebral media tradicionalmente han representado dificultades para la TEN. Son lesiones de *ostium* frecuentemente ancha y de anatomía un poco más compleja para la liberación adecuada de un *stent*. En la arteria comunicante anterior se originan vasos hipotalámicos y quiasmáticos de diámetro muy pequeño, los que constituyen un reto tanto para la cirugía como para la TEN. Su oclusión puede resultar en síndrome hipotalámico o déficit motor grave, como sucede en la oclusión de la arteria recurrente de Heubner. El desarrollo de *coils* complejos y 360° (Figs. 1 D-F), el *remodeling* con balones complacientes y los SAE han dado ventaja a la TEN en aneurismas del complejo comunicante anterior. En la bifurcación de la arteria cerebral media (ACM), clásicamente, la cirugía ha obtenido mejores resultados, sin embargo el uso de *remodeling* muestra resultados prometedores (datos aún sin publicar de Modenesi Freitas).
- Circulación posterior: en varios análisis comparativos la técnica endovascular ofrece mejores resultados anatómicos, evolución clínica más favorable y menor tiempo de hospitalización, en comparación con la técnica quirúrgica<sup>1,2,41-43</sup>. Más de la mitad de las lesiones se originan del tope de la arteria basilar o de la unión entre la arteria vertebral (AV) y la arteria cerebelosa posteroinferior (ACPI)<sup>44,45</sup>.

## Aneurismas de la arteria vertebral y de la arteria cerebelosa posteroinferior

Los aneurismas vertebrales son de acceso relativamente sencillo para la TEN, donde se pueden aplicar las técnicas de embolización con *coils*, asistido o no con *stent* o de reconstrucción vascular.

Los aneurismas propios de cualquier segmento de la ACPI son infrecuentes, sin embargo muchos de ellos alcanzan grandes dimensiones a pesar de proceder de un vaso paterno de pocos milímetros de diámetro. La TEN es útil en los primeros dos segmentos del vaso, donde se puede realizar la embolización simple o incluso el *coiling* asistido con *stent* en casos seleccionados. Los segmentos distales son muy difíciles de alcanzar por la TEN; contrariamente, la cirugía ofrece un adecuado acceso con los abordajes suboccipital, retrosigmoideo y extremo lateral<sup>46</sup>. La TEN ofrece la alternativa de OVP en casos en que se contraindique la cirugía.

### Arteria cerebelosa anteroinferior

Representan menos de 1% de todos los AI<sup>43</sup>. Gracias al desarrollo de las microguías y microcatéteres, los aneurismas del segmento premeatal son más accesibles con la posibilidad de embolización con *coils*, sin embargo, su manejo no deja de ser un reto cuando el cuello es ancho<sup>47,48</sup>. La decisión de embolización con *coils* y *stent* es difícil por el diámetro pequeño y la tortuosidad del vaso paterno. Por eso, aún en la actualidad muchas veces se llega a la OVP. Los segmentos meatal y posmeatal son más difíciles de acceder para la TEN<sup>48</sup>. La oclusión de los primeros dos segmentos de la arteria cerebelosa anteroinferior (ACAI) puede condicionar isquemia de las porciones laterales del tallo, del pedúnculo cerebeloso medio, del hemisferio cerebeloso y del complejo nervioso VII/VIII. La oclusión de la porción posmeatal suele ser más benigna debido a la amplia colateralidad de la ACAI con la ACPI. No existe un patrón específico que nos asegure una buena colateralidad, sin embargo la dominancia angiográfica de la ACPI puede ser un dato orientador<sup>46</sup>.

### Arteria cerebelosa superior

Constituyen alrededor del 0.2% de todos los AI (Fig. 4)<sup>45</sup>. La mayoría son saculares, sin embargo no son infrecuentes las lesiones fusiformes y disecantes<sup>49-52</sup>. La vía endovascular consume menos tiempo y es de relativamente fácil acceso hacia los dos primeros segmentos de la arteria cerebelosa superior (ACS) (pontino anterior y *ambiens*), sin embargo el acceso a los segmentos distales puede ser más difícil<sup>8</sup>. Son escasos los reportes de aneurisma de la ACS tratados mediante TEN<sup>8,51,52</sup>. En algunos de ellos se ha tenido que recurrir a la OVP. Este sacrificio vascular debe

aplicarse en caso de aneurismas originados en los segmentos distales (cuadrigeminal y cortical), ya que la oclusión de segmentos proximales puede comprometer no solamente al territorio cerebeloso hemisférico, sino además al tegmento pontino, los pedúnculos cerebelosos superiores y al núcleo dentado<sup>46,53</sup>. Nuestro grupo ha reportado el uso exitoso de SS en los dos únicos casos de la literatura mundial en el primer segmento de la ACS<sup>10</sup>.

### Tronco basilar

Los aneurismas localizados a nivel de la emergencia de la ACS y la ACAI han sido erróneamente clasificados como aneurismas de dichas arterias, sin embargo pertenecen al tronco basilar y suelen ser muy accesibles para la TEN. La embolización simple puede ser la opción adecuada, sin embargo es muy común que por su cuello ancho deba asociarse a la colocación de un *stent*. El SS ha mostrado ser efectivo en casos bien seleccionados, pero se requiere de más casos (Figs. 4 G-I)<sup>10</sup>. Actualmente, en pocos casos la única solución terapéutica es la OVP con la finalidad de promover trombosis del aneurisma. Para dicho manejo es imprescindible la valoración minuciosa de la colateralidad mediante pruebas de oclusión con balón.

### Ápex basilar

Diecinueve por ciento de los casos suelen ser gigantes con cuellos generalmente anchos<sup>54,55</sup>, su morfología tiende a ser menos esférica y más irregular, y su disposición a manera de «T» favorece a las fuerzas hemodinámicas para la recanalización. Se indica la colocación de *stent*, ya sea único o doble, con técnica en «Y» con la finalidad de brindar un soporte adecuado a los *coils* y desviar la fuerzas hemodinámicas<sup>56</sup>. Los resultados a corto plazo son prometedores, sin embargo es conveniente un seguimiento más prolongado para poder definir el índice de recanalización<sup>47,56</sup>.

### Aneurismas disecantes del sistema vertebrobasilar

Se pueden distinguir dos tipos de procedimientos: los de sacrificio vascular y los reconstructivos<sup>57-60</sup>. Los primeros consisten en la OVP con el uso de *coils* y/o balones desprendibles<sup>61-67</sup>. Para dicho manejo se requiere de prueba de oclusión con balón. Cuando el aneurisma se encuentra a nivel del origen de la ACPI o de la arteria espinal anterior y/o cuando la colateralidad es



insuficiente puede contraindicarse la OVP. En casos de mala colateralidad esta técnica puede combinarse con la realización de un *bypass* quirúrgico<sup>61,63,67</sup>. Aunque se ha definido como una técnica adecuada con buenos resultados a largo plazo, se han reportado complicaciones severas como lesiones isquémicas de tallo o recanalización retrógrada<sup>59,61,63,64,67-72</sup>.

Los procedimientos reconstructivos procuran la oclusión del aneurisma manteniendo, e incluso restaurando el flujo del vaso paterno<sup>57,60,73</sup>. La embolización asistida con *stent* emerge como una indicación adecuada<sup>6,40,74,75</sup>. El SS en el manejo de los aneurismas disecantes ha sido ya exitosamente utilizado<sup>76</sup>. Zenteno, et al. trataron de forma prospectiva a 11 pacientes, con resultados de curación en 90.9% de los casos con seguimiento hasta 1 año<sup>10</sup>. Ahn, et al. describieron su experiencia de 9 años con 13 casos de aneurismas disecantes de la arteria vertebral<sup>57</sup>. En nueve casos las disecciones fueron tratadas solamente con *stent*, de ellos, cuatro con doble *stent*. En los controles angiográficos a 6 y 12 meses observaron la oclusión completa en solamente la mitad de los casos, sin embargo la otra mitad, a pesar de presentar una oclusión incompleta, se mantuvo estable. Estos autores destacan el hecho de que los casos que presentaron curación angiográfica fueron los tratados mediante la colocación de doble *stent*.

## Conclusiones

Gracias a los dispositivos actuales y a la comprensión de la patología, prácticamente todos los aneurismas son susceptibles de manejo endovascular con una morbimortalidad aceptable y resultados inmediatos de buenos a excelentes. En la actualidad la TEN debe ir más allá con la finalidad de implementar estrategias encaminadas a disminuir las tasas de recanalización. Las técnicas de reconstrucción vascular y el uso de dispositivos que modifiquen las características hemodinámicas y morfológicas (*stents*, redireccionadores de flujo) se han mostrado prometedores con resultados efectivos, seguros y perdurables en seguimiento de más de 1 año. Se requiere de la evaluación aún más prolongada para determinar el índice de recanalización.

## Bibliografía

1. Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, et al.; International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2,143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet*. 2002;360:1267-74.

2. Molyneux AJ, Kerr RS, Birks J, et al. Risk of recurrent subarachnoid haemorrhage, death, or dependence and standardised mortality ratios after clipping or coiling of an intracranial aneurysm in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT): long-term follow-up. *Lancet Neurol*. 2009;8:427-33.
3. Bederson J, Connolly ES, Batjer HH, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A statement for health-care professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke*. 2009;40:994-1025.
4. Meyers PM, Schumacher HC, Higashida RT, et al. Indications for the performance of intracranial endovascular neurointerventional procedures. *Circulation*. 2009;119:2235-49.
5. Moret J, Cognard C, Weill A, Castaings L, Rey A. Reconstruction technique in the treatment of wide-neck intracranial aneurysms. Long-term angiographic and clinical results. Apropos of 56 cases. *J Neuroradiol*. 1997;24:30-44.
6. Higashida RT, Smith W, Gress D, et al. Intravascular stent and endovascular coil placement for a ruptured fusiform aneurysm of the basilar artery. Case report and review of the literature. *J Neurosurg*. 1997;87:944-9.
7. Zenteno M, Modenesi Freitas JM, Aburto-Murrieta Y, Koppe G, Machado E, Lee A. Balloon-expandable stenting with and without coiling for wide-neck and complex aneurysms. *Surg Neurol*. 2006;66:603-10.
8. Zenteno MA, Murillo-Bonilla LM, Guinto G, et al. Sole stenting bypass for the treatment of vertebral artery aneurysms: technical case report. *Neurosurgery*. 2005;57(ONS Suppl 1):ONS-208.
9. Zenteno M, Santos-Franco JA, Aburto-Murrieta Y, et al. Superior cerebellar artery aneurysms treated using the sole stenting approach. *J Neurosurg*. 2007;107:860-4.
10. Zenteno MA, Santos-Franco JA, Freitas-Modenesi JM, et al. Sole stenting in the management of aneurysms of the posterior circulation. A prospective series of 20 patients. *J Neurosurg*. 2008;108:1104-18.
11. Lylyk P, Miranda C, Ceratto R, et al. Curative endovascular reconstruction of cerebral aneurysms with the pipeline embolization device: the Buenos Aires Experience. *Neurosurgery*. 2009;64:632-43.
12. Fiorella D, Lylyk P, Szikora I, et al. Curative cerebrovascular reconstruction with the Pipeline embolization device: the emergence of definitive endovascular therapy for intracranial aneurysms. *J NeuroInterv Surg*. 2009;1:56-65.
13. Binning MJ, Natarajan SK, Bulsara KR, Siddiqui AH, Hopkins LN, Levy EI. SILK flow-diverting device for intracranial aneurysms. *World Neurosurg*. 2011;76(5):477.e1-6.
14. Hunt WE, Kosnik EJ. Timing and perioperative care in intracranial aneurysm surgery. *Clin Neurosurg*. 1974;21:79-89.
15. Biondi A, Ricciardi GK, Puybasset L, et al. Intra-arterial nimodipine for the treatment of symptomatic cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: preliminary results. *Am J Neuroradiol*. 2004;25:1067-76.
16. Nishimura S, Fujita T, Sakata H, et al. Choice of intentional partial coiling for a ruptured intracranial aneurysm in the acute stage followed by clipping in the chronic stage [article in Japanese]. *No Shinkei Geka*. 2009;37(8):757-63.
17. Dorfer C, Gruber A, Standhardt H, Bavinzski G, Knosp E. Management of residual and recurrent aneurysms. After initial endovascular treatment. *Neurosurgery*. 2012;70:537-54.
18. González N, Duckwiler G, Jahan R, Murayama Y, Viñuela F. Challenges in the endovascular treatment of giant intracranial aneurysms. *Neurosurgery*. 2006;59(Suppl 3):113-24.
19. Locksley HB. Natural history of subarachnoid hemorrhage, intracranial aneurysms and arteriovenous malformations. Based on 6,368 cases in the cooperative study. *J Neurosurg*. 1966;25:219-39.
20. Lu J, Liu JC, Wang LJ, Qi P, Wang DM. Tiny intracranial aneurysms: endovascular treatment by coil embolisation or sole stent deployment. *Eur J Radiol*. 2011 Mar 22. [Epub ahead of print]
21. Kim YJ. Sole stenting technique for treatment of complex aneurysms. *J Korean Neurosurg Soc*. 2009;46(6):545-51. Epub 2009 Dec 31.
22. Lubicz B, Bandeira A, Bruneau M, Dewindt A, Balériaux D, De Witte O. Stenting is improving and stabilizing anatomical results of coiled intracranial aneurysms. *Neuroradiology*. 2009;51:419-25.
23. Drake CG, Peerless SJ, Ferguson GG. Hunterian proximal arterial occlusion for giant aneurysms of the carotid circulation. *J Neurosurg*. 1994;81:656-65.
24. Guglielmi G, Viñuela F, Duckwiler G, et al. Endovascular treatment of posterior circulation aneurysms by electrothrombosis using electrically detachable coils. *J Neurosurg*. 1992;77:515-24.
25. Abud DG, Spelle L, Piotin M, Mounayer C, Vanzin JR, Moret J. Venous phase timing during balloon test occlusion as a criterion for permanent internal carotid artery sacrifice. *Am J Neuroradiol*. 2005;26:2602-9.
26. Gobin YP, Viñuela F, Gurian JH, et al. Treatment of large and giant fusiform intracranial aneurysms with Guglielmi detachable coils. *J Neurosurg*. 1996;84:55-62.
27. Kuether TA, Nesbit GM, Barnwell SL. Clinical and angiographic outcomes, with treatment data, for patients with cerebral aneurysms treated with Guglielmi detachable coils: a single-center experience. *Neurosurgery*. 1998;43:1016-25.



28. Leibowitz R, Do HM, Marcellus ML, Chang SD, Steinberg GK, Marks MP. Parent vessel occlusion for vertebralisilar fusiform and dissecting aneurysms. *Am J Neuroradiol.* 2003;24:902-7.
29. Lubicz B, Leclerc X, Levivier M, et al. Retractable self-expandable stent for endovascular treatment of wide-necked intracranial aneurysms: preliminary experience. *Neurosurgery.* 2006;8:451-7.
30. Sluzewski M, Brilstra EH, Van Rooij WJ, Wijnalda D, Tulleken CA, Rinkel GJ. Bilateral vertebral artery balloon occlusion for giant vertebralisilar aneurysms. *Neuroradiology.* 2001;43:336-41.
31. Deshaies EM, Adamo MA, Boulosa AS. Prospective single-center analysis of the safety and efficacy of the HydroCoil embolization system for the treatment of intracranial aneurysms. *J Neurosurg.* 2007;106:226-33.
32. Cohen J, Rajz G, Umansky F, Spektor S. Thrombosis and recanalization of symptomatic non giant saccular aneurysm. *Neurol Res.* 2003;25:857-9.
33. Knuckey NW, Haas R, Jenkins R, Epstein MH. Thrombosis of difficult intracranial aneurysms by the endovascular placement of platinum-Dacron microcoils. *J Neurosurg.* 1992;77:43-50.
34. Lubicz B, Leclerc X, Gauvrit JY, Lejeune JP, Pruvo JP. Giant vertebralisilar aneurysms: endovascular treatment and long-term follow-up. *Neurosurgery.* 2004;55:316-26.
35. Bursleson AC, Turitto VT. Identification of quantifiable hemodynamic factors in the assessment of cerebral aneurysm behavior. On behalf of the Subcommittee on Biorheology of the Scientific and Standardization Committee of the ISTH. *Thromb Haemost.* 1996;76:118-23.
36. Zenteno M, Gómez CR, Santos-Franco J, et al. Ten-year follow-up of giant basilar aneurysm treated by sole stenting technique: a case report. *J Med Case Reports.* 2010;4:64.
37. Doerfler A, Wanke I, Egelhof T, Stolke D, Forsting M. Double-stent method: therapeutic alternative for small wide-necked aneurysms. Technical note. *J Neurosurg.* 2004;100:150-4.
38. Geremia G, Haklin M, Brenneke L. Embolization of experimentally created aneurysms with intravascular stent devices. *Am J Neuroradiol.* 1994;15:1223-31.
39. Sadasivan C, Leber BB, Guonis MJ, Lopes DK, Hopkins LN. Angiographic quantification of contrast medium washout from cerebral aneurysms after stent placement. *Am J Neuroradiol.* 2002;23:1214-21.
40. Wakhloo AK, Lanzino G, Lieber BB, Hopkins LN. Stents for intracranial aneurysms: the beginning of a new era? *Neurosurgery.* 1998;43:377-9.
41. Heros R. Clip ligation or coil occlusion? *J Neurosurg.* 2006;104:341-3.
42. Johnston SC, Wilson CB, Halbach VV, et al. Endovascular and surgical treatment of unruptured cerebral aneurysms: comparison of risks. *Ann Neurol.* 2000;48:11-9.
43. Lanzino G, Fraser K, Kankan Y, Wagenbach A. Treatment of ruptured intracranial aneurysms since the International Subarachnoid Aneurysm Trial: practice utilizing clip ligation and coil embolization as individual or complimentary therapies. *J Neurosurg.* 2006;104:344-9.
44. McCormick WF, Nofzinger JD. Saccular intracranial aneurysms: an autopsy study. *J Neurosurg.* 1965;22:155-9.
45. Locksley HB. Report on the cooperative study of intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage, section V, part 1: natural history of subarachnoid hemorrhage, intracranial aneurysms and arteriovenous malformations: based on 6,368 cases in the cooperative study. *J Neurosurg.* 1966;25:219-39.
46. Rhoton AL Jr. The cerebellar arteries. *Neurosurgery.* 2000;47(Suppl):29-67.
47. González FL, Alexander MJ, McDougall CG, Spetzler RF. Anteroinferior cerebellar artery aneurysms: surgical approaches and outcomes-a review of 34 cases. *Neurosurgery.* 2004;55:1025-35.
48. Pritz MB. Aneurysms of the anterior inferior cerebellar artery. *Acta Neurochir (Wien).* 1993;120:12-9.
49. Danet M, Raymond J, Roy D. Distal cerebellar artery aneurysm presenting with cerebellar infarction: report of two cases. *Am J Neuroradiol.* 2001;22:717-20.
50. Duncan IC. Clinically occult chronic dissecting aneurysm of the superior cerebellar artery in child. *Pediatr Radiol.* 2005;35:1118-20.
51. Chaloupka JC, Putman CM, Awad IA. Endovascular therapeutic approach to peripheral aneurysms of the superior cerebellar artery. *Am J Neuroradiol.* 1995;17:1338-42.
52. Ishikawa E, Yanaka K, Meguro K, et al. Treatment of peripheral aneurysms of the posterior circulation [in Japanese]. *No Shinkei Geka.* 2000;28:337-47.
53. Luhan JA, Pollack SL. Occlusion of the superior cerebellar artery. *Neurology.* 1953;3:77-89.
54. Ogasawara K, Kubo Y, Tomitsuka N, et al. Treatment of vertebral artery aneurysms with transposition of the posterior inferior cerebellar artery to the vertebral artery combined with parent artery occlusion. *J Neurosurg.* 2006;105:781-4.
55. Lozier AP, Connolly ES Jr, Lavine SD, Solomon RA. Guglielmi detachable coil embolization of posterior circulation aneurysms: a systematic review of the literature. *Stroke.* 2002;33:2509-18.
56. Pérez-Arjona E, Fessler RD. Basilar artery to bilateral posterior cerebral artery 'X stenting' for endovascular reconstruction of wide-necked basilar apex aneurysms: report of three cases. *Neurol Res.* 2004;26:276-81.
57. Ahn JY, Han IB, Kim TG, et al. Endovascular treatment of intracranial vertebral artery dissections with stent placement or stent-assisted coiling. *Am J Neuroradiol.* 2006;27:1514-20.
58. Fiorella D, Albuquerque FC, Deshmukh VR, et al. Endovascular reconstruction with the neuroform stent as monotherapy for the treatment of uncoilable intradural pseudoaneurysms. *Neurosurgery.* 2006;59:291-300.
59. Joo JY, Ahn JY, Chung YS, et al. Treatment of intra- and extracranial arterial dissections using stents and embolization. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2005;28:595-602.
60. Lylyk P, Cohen JE, Ceratto R, Ferrario A, Miranda C. Combined endovascular treatment of dissecting vertebral artery aneurysms by using stents and coils. *J Neurosurg.* 2001;94:427-32.
61. Albuquerque FC, Fiorella DJ, Han PP, Deshmukh VR, Kim LJ, McDougall CG. Endovascular management of intracranial vertebral artery dissecting aneurysms. *Neurosurg Focus.* 2005;18(2):E3.
62. Cohen JE, Gomori JM, Umansky F. Endovascular management of spontaneous bilateral symptomatic vertebral artery dissections. *Am J Neuroradiol.* 2003;24:2052-6.
63. Hamada JI, Kai Y, Morioka M, Yano S, Todaka T, Ushio Y. Multimodal treatment of ruptured dissecting aneurysms of the vertebral artery during the acute stage. *J Neurosurg.* 2003;99:960-6.
64. Inamasu J, Nakamura Y, Saito R, et al. Endovascular treatment of ruptured vertebral artery dissection in the acute stage. *Cerebrovasc Dis.* 2003;16:306-8.
65. Willing SJ, Skidmore F, Donaldson J, Nobo UL, Chernukha K. Treatment of acute intracranial vertebralisilar dissection with angioplasty and stent placement: report of two cases. *Am J Neuroradiol.* 2003;24:985-9.
66. Yamaura I, Tani E, Yokota M, et al. Endovascular treatment of ruptured dissecting aneurysms aimed at occlusion of the dissected site by using Guglielmi detachable coils. *J Neurosurg.* 1999;90:853-6.
67. Mackay CI, Han PP, Albuquerque FC, McDougall CG. Recurrence of a vertebral artery dissecting pseudoaneurysm after successful stent-supported coil embolization: case report. *Neurosurgery.* 2003;53:754-61.
68. Ramgren B, Cronqvist M, Romner B, Brandt L, Holtás S, Larson EM. Vertebralisilar dissection with subarachnoid hemorrhage: a retrospective study of 29 patients. *Neuroradiol.* 2005;47:97-104.
69. Sawada M, Kaku Y, Yoshimura S, et al. Anterograde recanalization of a completely embolized vertebral artery after endovascular treatment of a ruptured intracranial dissecting aneurysm. *J Neurosurg.* 2005;102:161-6.
70. Sheah K, Lim W, Chan C. Endovascular and surgical management of vertebral artery dissecting aneurysms presenting with subarachnoid haemorrhage: medium-term experience. *Ann Acad Med Singapore.* 2005;34:262-70.
71. Sugiu K, Tokunaga K, Watanabe K, et al. Emergent endovascular treatment of ruptured vertebral artery dissecting aneurysms. *Neuroradiology.* 2005;47:158-64.
72. Yasui T, Komiya M, Nishikawa M, Nakajima H. Subarachnoid hemorrhage from vertebral artery dissecting aneurysms involving the origin of the posterior cerebellar artery: report of two cases and review of the literature. *Neurosurgery.* 2000;46:196-201.
73. Kaku Y, Yoshimura S, Yamakawa H, Sakai N. Failure of stent-assisted endovascular treatment for ruptured dissecting aneurysms of the basilar artery. *Neuroradiology.* 2003;45:22-6.
74. Hanel RA, Boulos AS, Savageau EG, Levy EI, Guterman LR, Hopkins NL. Stent placement for the treatment of nonsaccular aneurysms of the vertebralisilar system. *Neurosurg Focus.* 2005;18(2):E8.
75. Wells-Roth D, Biondi A, Janardhan V, Chapple K, Gobin YP, Riina HA. Endovascular procedures for treating wide necked aneurysms. *Neurosurg Focus.* 2005;18(2):E7.
76. Santos-Franco JA, Zenteno M, Lee A. Dissecting aneurysms of the vertebralisilar system. A comprehensive review on natural history and treatment options. *Neurosurg Rev.* 2008;31:131-40.

## Schwannoma vestibular

Juan A. Araiza Navarrete<sup>1</sup>, Luis A. Aguirre Amador<sup>1</sup>, César E. Escamilla Ocañas<sup>1,2</sup>, Héctor R. Martínez Menchaca<sup>1,2</sup>, M. Guadalupe Treviño Alanís<sup>1,2</sup> y Gerardo Rivera Silva<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Ciencias Básicas, División de Ciencias de la Salud; <sup>2</sup>Laboratorio de Ingeniería Tisular y Medicina Regenerativa, Universidad de Monterrey, San Pedro Garza García, N.L.

### Resumen

*El schwannoma vestibular es un tumor benigno que se origina de las células formadoras de mielina del VIII par craneal (vestibulococlear). Corresponde al 8-10% de todos los tumores intracraneales en adultos. Se origina en la porción vestibular del VIII par craneal y se localiza en el ángulo pontocerebeloso. Este padecimiento se caracteriza por deterioro auditivo del lado donde se encuentra localizada la tumoración, tinnitus, pérdida del equilibrio, entumecimiento facial, debilidad muscular y/o parálisis ipsilateral. El objetivo de este trabajo es presentar la imagen por resonancia magnética de una paciente con esta rara condición.*

**PALABRAS CLAVE:** Schwannoma vestibular. Nervio vestibulococlear. Hipoacusia.

### Abstract

*The vestibular schwannoma is a benign intracranial tumor of the myelin-forming cells of the vestibulocochlear nerve or cranial nerve VIII. It comprises 8-10% of all intracranial neoplasms in adults. It originates in the vestibular portion of the cranial nerve VIII and it is located in the cerebellopontine angle. This disorder is characterized by ipsilateral hearing loss, tinnitus, disturbed sense of balance and altered gait, facial numbness, muscle weakness or ipsilateral paralysis. This report presents the magnetic resonance imaging of a patient with this rare condition.*

**KEY WORDS:** Vestibular schwannoma. Vestibulocochlear nerve. Hearing loss.

## Caso clínico

Mujer de 48 años de edad sin antecedentes personales patológicos de interés en la historia clínica. Acudió a consulta por dificultad para caminar, mareos, vómitos y disminución de la audición de 12 meses de evolución. Ante las manifestaciones clínicas de cráneo hipertensivo se realizó una resonancia magnética de cráneo en donde se observó una masa heterogénea de aproximadamente 2.5 x 3 cm localizada en ángulo pontocerebeloso que se extiende al conducto auditivo interno (Fig. 1 A), con efecto de masa sobre el tallo cerebral y los ventrículos laterales (Fig. 1 B). Se diagnosticó un

schwannoma vestibular y de manera inmediata se realizó la implantación de una válvula de derivación ventriculoperitoneal derecha, para aliviar el flujo del líquido cefalorraquídeo que ocasionaba hipertensión intracraneal, que se reflejaba como cefalea intensa y otros síntomas ya mencionados con antelación. De forma posterior a la implantación de la válvula, la paciente mostró una leve mejoría clínica, pero persistió la hipoacusia izquierda, el tinnitus y la paresia facial, por lo que el schwannoma fue tratado con radiocirugía. Como efecto secundario a la radiocirugía, la paciente presentó una disminución de la función de las ramas sensitivas del trigémino, lo que condicionó un aumento de la paresia facial, que fue tratada durante dos meses con dexametasona.

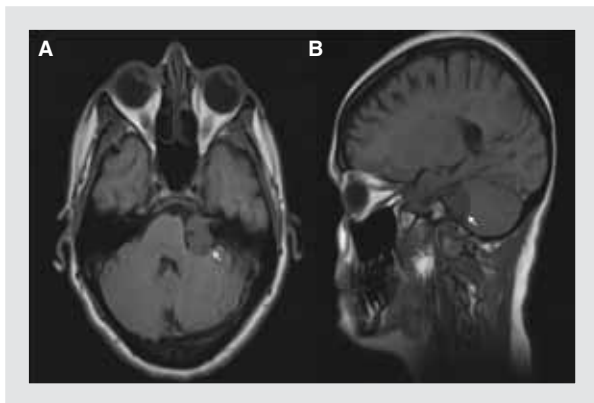
El schwannoma vestibular es un tumor de tipo benigno de crecimiento lento que se desarrolla en el nervio vestibulococlear<sup>1</sup>. Fue descrito por primera vez por

### Correspondencia:

\*Gerardo Rivera Silva  
Universidad de Monterrey  
Av. Morones Prieto, 4500 Pte.  
C.P. 66238, San Pedro Garza García, N.L.  
E-mail: gerardo.rivera@udem.edu.mx

Fecha de recepción en versión modificada: 06-02-2012

Fecha de aceptación: 26-03-2012



**Figura 1.** Imágenes de resonancia magnética. **A:** en T1, tumoración hipointensa en ángulo pontocerebeloso que se amplía al conducto auditivo interno (flecha). **B:** en T2, nótese una masa heterogénea con aumento de señal (flecha).

E. Sandifort en 1777. Afecta a una de cada 100,000 personas, es más frecuente entre la cuarta y sexta década de la vida y ocupa entre el 80 y el 90% de todos los tumores del ángulo pontocerebeloso. Se corresponde con el 8-10% de todos los tumores intracraneales y el 30% de los tumores del tallo cerebral; en un 7-10% coexiste con quistes aracnoideos de la misma localización, y son unilaterales en un 95%<sup>2</sup>. En el caso de que el tumor se presente de forma bilateral, se tratará de una neurofibromatosis de tipo II. De manera predominante, el schwannoma vestibular se origina en la zona de transición entre las células de Schwann y los oligodendrocitos (zona de Obersteiner-Redilch), en la división vestibular del VIII par craneal<sup>3</sup>. Este se origina como resultado de mutaciones en un gen supresor de tumores alojado en el brazo largo del cromosoma 22 que codifica para la proteína merlina, encargada de controlar la proliferación de las células de Schwann. Por lo general, la pérdida progresiva de la audición neurossensorial es el síntoma característico; sin embargo,

otros síntomas como tinnitus, vértigo e inestabilidad postural pueden estar manifiestos, como sucedió en esta paciente. Los síntomas que suelen tener un inicio abrupto, como la cefalea, las náuseas, el vómito, el vértigo y las alteraciones de la conciencia, pueden ser un indicio de un cráneo hipertensivo secundario<sup>4</sup>.

El diagnóstico de sospecha es clínico; sin embargo, la imagen por resonancia magnética es uno de los métodos auxiliares de más valor, dado que este tipo de tumores pueden ser identificados de manera temprana, aun cuando no se ve afectada la audición. Como diagnóstico diferencial deben descartarse algunos padecimientos que producen síntomas clínicos indistinguibles del schwannoma en esta localización, como la enfermedad de Ménière, el meningioma, el colesteatoma y la presencia de metástasis, entre otros. Las opciones de manejo se reducen a la exéresis microquirúrgica o el tratamiento con radiocirugía. Como norma general, se admite que el límite para el tratamiento con radiocirugía es para tumoraciones menores de 2.5-3 cm de diámetro, y el objetivo es el control del crecimiento, de tal manera que las masas de mayor tamaño sólo pueden ser tratadas con microcirugía<sup>5</sup>.

## Bibliografía

1. Arthurs BJ, Lamoreaux WT, Mackay AR, et al. Gamma knife radiosurgery for vestibular schwannomas: tumor control and functional preservation in 70 patients. *Ame J Clinic Oncol.* 2011;34:265-9.
2. Evans D, Moran A, King A, Saeed S, Gurusinghe N, Ramsden R. Incidence of vestibular schwannoma and neurofibromatosis 2 in the North West of England over a 10-year period: higher incidence than previously thought. *Otol Neurotol.* 2005;26:93-7.
3. Gopalakrishnan C, Shrivastava A, Nair S. Calcification in vestibular schwannoma: report of two cases and review of the literature. *Neurol Ind.* 2011;59:642-5.
4. Yates C, Weinberg M, Packer M, Jacob A. Fatal case of tumor-associated hemorrhage in a large vestibular schwannoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2010;119:402-5.
5. Misra B, Purandare H, Ved R, Bagdia A, Mare P. Current treatment strategy in the management of vestibular schwannoma. *Neurol Ind.* 2009;57:257-63.

# Los casos de militares con VIH: el impacto del conocimiento médico en el análisis constitucional sobre discriminación

Francisca Pou Giménez\*

Departamento de Derecho, Instituto Tecnológico Autónomo de México (ITAM), México, D.F.

## Resumen

La Suprema Corte de México resolvió en 2007 varios amparos relativos a militares expulsados de las Fuerzas Armadas por ser portadores de VIH. La autora identifica las principales cuestiones bajo discusión y los argumentos centrales de la Corte y enfatiza tres razones por las cuales estos amparos merecen ser destacados: en sentido positivo, por reforzar el uso del principio de proporcionalidad como herramienta para identificar normas discriminatorias y por abrir las puertas al uso de conocimiento científico especializado en la corte; en sentido negativo, por la ausencia de argumentos basados en la eficacia normativa directa del derecho a la salud.

**PALABRAS CLAVE:** VIH. Amparo. Discriminación. Fuerzas Armadas Mexicanas. Principio de proporcionalidad. Derecho a la salud. Uso judicial del conocimiento científico. Suprema Corte de Justicia de la Nación.

## Abstract

In 2007 the Mexican Supreme Court issued several opinions dealing with military personnel dismissed from the Army because of their being HIV-positive. The author describes the main questions under discussion and the core arguments developed by the Court, and stresses three reasons why these cases deserve close attention: positively, because they reinforced the use of the proportionality principle as a tool for identifying discriminatory norms and because they opened the door to the use of specialized scientific knowledge in constitutional adjudication; negatively, because they failed to build on the direct normative efficacy of the right to health.

**KEY WORDS:** VIH. Amparo. Discrimination. Mexican Army. Principle of proportionality. Right to health. Judicial use of scientific knowledge. Mexican Supreme Court

## Introducción

La Suprema Corte mexicana resolvió, a principios del año 2007, una serie de amparos interpuestos por militares portadores del VIH<sup>1</sup>.

Los quejosos habían denunciado ante la justicia federal la inconstitucionalidad de la Ley del Instituto para la Seguridad Social de las Fuerzas Armadas Mexicanas

(LISSFAM) porque al abrigo de sus artículos fueron sometidos obligatoriamente a pruebas de detección del VIH y, posteriormente –comprobada su seropositividad–, expulsados del activo de las Fuerzas Armadas (FFAA). Además, como no contaban con 20 años de servicio, no se les había reconocido el derecho a percibir una pensión ni, en muchos casos, a recibir una indemnización económica. La expulsión había supuesto, igualmente, la pérdida de su derecho a recibir atención sanitaria y farmacológica en las instalaciones del Instituto para la Seguridad Social de las Fuerzas Armadas Mexicanas (ISSFAM).

La discusión de estos asuntos en la Corte –prolongada e intensa– evidenció las muy distintas perspectivas con que los juzgadores se acercaban a las

### Correspondencia:

\*Francisca Pou Giménez  
Departamento de Derecho  
Instituto Tecnológico Autónomo de México (ITAM)  
Río Hondo, 1  
Col. Progreso Tizapán. C.P. 01080, México, D.F.  
E-mail: francisca.pou@itam.mx

Fecha de recepción en versión modificada: 04-11-2011

Fecha de aceptación: 07-11-2011

cuestiones sociales y jurídicas involucradas, y desembocó en un cambio argumental muy acusado: mientras que los borradores de discusión negaban el amparo (o lo concedían sólo por vicios menores, que no impedían a las FFAA reiniciar los procedimientos de expulsión), las sentencias finales lo otorgaron por motivos de constitucionalidad, esto es: por considerar que las previsiones legales aplicadas a los militares violaban los derechos fundamentales garantizados por la Constitución; ello les aseguraba la readmisión y la continuidad de sus prestaciones médicas y laborales.

El propósito de este comentario es proveer una breve descripción de los asuntos que clarifique su trasfondo general, y apuntar, muy concisamente, tres aspectos que me parecen indudablemente destacables del análisis desplegado para su resolución: el uso del principio de proporcionalidad como herramienta para determinar en qué condiciones puede una norma legal reputarse discriminatoria, el uso por parte de los jueces de elementos de juicio aportados por médicos especialistas, y, por último –y en contraste con la celebración que merecen los dos puntos anteriores–, la ausencia de criterios de enjuiciamiento que apelen a la fuerza normativa directa del derecho a la salud.

Los casos de militares con VIH son muy importantes para la comunidad jurídica, porque reforzaron las herramientas analíticas con que cuentan los tribunales para invalidar normas basadas en prejuicios. Su conocimiento y análisis por parte de la comunidad médica también lo es, en tanto permite detectar por qué la incorporación del conocimiento médico al razonamiento jurídico puede resultar crucial para la preservación de marcos de convivencia respetuosos con los derechos de todos.

## La anatomía de los casos

Aunque algunos amparos analizaban la LISSFAM de 1976 y otros la de 2003, ello no altera la discusión de fondo<sup>2</sup>, protagonizada en todos los casos por dos grandes temas: por un lado, el de los supuestos que la ley identifica como causa justificada de expulsión/retiro de un militar de las FFAA y, por el otro, el régimen de seguridad social aplicable a los militares. Pero si sobre este último punto en casi todos los amparos se alegaba esencialmente lo mismo –que el régimen de seguridad social era discriminatorio y violaba el derecho a la salud, comparado con el del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) y el del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) en las mismas situaciones–, los

argumentos articulados en torno al primer punto variaban un poco más en las distintas demandas.

## El VIH como causa de retiro de las Fuerzas Armadas

La LISSFAM distingue entre estar en el activo de las FFAA, estar en situación de retiro y causar baja de las mismas. El artículo impugnado en los amparos consideraba causal de retiro el «quedar inutilizado» por actos fuera de servicio<sup>3</sup>, previsión que debe leerse en conexión con un listado de enfermedades que la ley incluye en su parte final, clasificadas en cuatro categorías de decreciente gravedad, según justifiquen retiro o solamente un cambio de funciones y responsabilidades dentro de la estructura militar. La ley de 2003 consideraba causa de retiro por inutilidad en la segunda categoría (art. 226.45) «la seropositividad a los anticuerpos contra los VIH confirmada con pruebas suplementarias», mientras que la de 1976 incluía entre las causas de retiro por inutilidad de la primera categoría «la susceptibilidad a infecciones recurrentes por estados de inmunodeficiencia celular o humoral no susceptible de tratamiento» (fracción 117, 1.<sup>a</sup> categoría)<sup>4</sup>.

El argumento central en la mayoría de las demandas denunciaba la violación a los derechos de audiencia previa, legalidad y seguridad jurídica (arts. 14 y 16 de la Constitución)<sup>5</sup>. Según se apuntaba, la LISSFAM no define qué hay que entender por «quedar inutilizado», lo cual dejaba en indefensión a los quejosos y permitía expulsarlos de las FFAA por estar en una situación –portación de VIH– que en realidad no los inutilizaba para el desarrollo de sus funciones. En el caso de la ley de 1976 se denunciaba que la norma considerara «inutilidad» una situación no asimilable al VIH, y prácticamente todas las demandas se referían de algún modo a la existencia de una diferenciación injustificada entre seropositivos y el resto de militares<sup>6</sup>.

Tras considerar infundados los argumentos sobre derecho de audiencia, legalidad y seguridad jurídica<sup>7</sup>, la Corte destacó que el planteamiento central era el que denunciaba lo discriminatorio de un régimen legal que permitía expulsar de las FFAA a personas por el simple hecho de ser portadoras del VIH. El debate se centró así en analizar si existía en el caso una violación al principio de igualdad y no discriminación por motivos de salud (art. 1.º de la Constitución), lo cual obligaba a determinar si la ley establecía una diferenciación injustificada entre los portadores de VIH y otros militares y a evaluar los problemas de arbitrariedad propiciados por las normas examinadas<sup>8</sup>.



La Corte concluyó que las normas eran discriminatorias. Aun reconociendo la especial posición de las FFAA en el contexto constitucional, la existencia de un «régimen de excepción» ligado a la importancia de su eficacia para la sociedad, así como los mayores límites que los militares, vinculados al Estado por «relaciones de sujeción especial», pueden tener el deber de soportar<sup>9</sup>, la Corte destacó que ello no las pone por fuera o por encima de la Constitución, y que la regla que prohíbe la discriminación por motivos de salud beneficia a los militares como al resto de los ciudadanos. Lo que debía determinarse, por lo tanto, era hasta qué punto el legislador estaba autorizado a establecer diferenciaciones por motivos de salud en la legislación castrense a los efectos de garantizar la eficacia de las FFAA y la protección de la integridad de sus miembros y de terceras personas<sup>10</sup>, recurriendo a nociones como «contenido esencial» y «proporcionalidad» y «razonabilidad» jurídicas, como herramientas analíticas ampliamente usadas en el derecho comparado que permiten al juez constitucional determinar si el legislador desconoce por completo un derecho individual –en lugar de sólo regularlo o modalizarlo– y si ha armonizado correctamente los intereses y bienes que el derecho protege con aquellos con los que entra en conflicto en un caso concreto<sup>11</sup>. La Corte destaca que el legislador puede limitar los derechos individuales siempre que no lo haga de modo arbitrario y respete una relación de proporcionalidad entre los medios usados y los fines que pretende alcanzar, lo cual exige examinar si la norma limitadora de derechos: a) persigue una finalidad constitucionalmente legítima; b) es adecuada (constituye un medio instrumentalmente apto para alcanzar dicha finalidad); c) es necesaria (alcanzando la finalidad sin imponer cargas innecesarias desde la perspectiva del derecho afectado), y d) es razonable o proporcional en sentido estricto (si la intensidad del límite impuesto al derecho individual viene compensado por el peso de las razones constitucionales en las que se apoya dicha intervención<sup>12</sup>.

¿Superaban los artículos impugnados las anteriores exigencias? La Corte estimó que no. Aunque una norma que autorice el retiro por seropositividad al VIH, destacó, pueda relacionarse con finalidades constitucionalmente válidas (garantizar la eficacia de las FFAA y proteger la integridad de sus miembros o terceros)<sup>13</sup>, la diferenciación legal entre seropositivos y no seropositivos debía reputarse inadecuada para alcanzarlas, porque bajo ningún criterio, médica o científicamente fundado, puede afirmarse que el simple hecho de ser VIH positivo afecte a la capacidad de una persona

para desempeñar un trabajo en las FFAA. La Corte apeló a la información allegada al juicio por los miembros del tribunal, reflejada también en una gran cantidad de normas nacionales e internacionales en materia de VIH/síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), y destacó que la infección por VIH origina un proceso gradual cuyo impacto en la condición física del afectado puede ser inexistente durante años, después muy variable y, en todo caso, dependiente de la recepción o no recepción del tratamiento adecuado. Si el objetivo de la ley, destacó, es tener en el activo a militares capaces para desempeñar sus funciones, la equiparación automática de la seropositividad a una condición de «inutilidad», de disminución de las capacidades necesarias para ello, se erige en una medida arbitraria, inadecuada, totalmente desvinculada de sus teóricos objetivos<sup>14</sup>. Tampoco se daba la relación de adecuación instrumental respecto del objetivo de proteger a militares y terceros frente al riesgo de contagio, destacó la Corte, dada la no transmisión del virus por vía respiratoria o casual, así como de la posibilidad de combinar en las FFAA vías preventivoeducativas con otras posdiagnóstico sin afectar a los derechos de los implicados<sup>15</sup>.

Finalmente, la Corte estimó que la diferenciación legal combatida era abiertamente desproporcional<sup>16</sup>, habida cuenta de la existencia de claras alternativas menos gravosas para los involucrados, como su traslado a otras áreas, y dedicó parte de su argumento final a destacar la irrazonabilidad global de un sistema que distorsiona la noción de inutilidad y que, a diferencia de lo que sucede en el ámbito laboral ordinario, donde se atiende a la alteración real de la salud y a su impacto probado en el desempeño del trabajo, los expulsa en automático, negándoles el apoyo sanitario que les permitiría realizar su labor normal en el activo, asilándolos socialmente y faltando a la responsabilidad estatal de contribuir a la formación de una cultura de la no discriminación<sup>17</sup>.

La misma información médica que sustentó las conclusiones anteriores, inicialmente proyectadas sobre la LISSFAM vigente, permitieron a la Corte amparar por simples razones de legalidad (esto es, por incorrecta aplicación de la ley al caso concreto) en los casos de militares expulsados bajo la ley de 1976, pues claramente no podía sostenerse que los quejosos tuvieran algo equiparable a «estados de inmunodeficiencia celular o humoral [...] no susceptible de tratamiento». Y, concedido un amparo que, por lo pronto, tenía un efecto de readmisión<sup>18</sup>, en todos los casos en que se había impugnado el retiro ya no fue necesario analizar

los argumentos centrados en la vulneración de los derechos a la seguridad social en salud y en prestaciones económicas.

### Seguridad social en salud y en prestaciones económicas

En los asuntos que cuestionaba solamente la constitucionalidad del régimen de asistencia sanitaria y de prestaciones económicas de seguridad social, el desenlace fue muy distinto. La Corte concluyó que, en los aspectos referidos, la ley no era constitucionalmente objetable.

La LISSFAM, tanto la anterior como la vigente, establece que los militares que pasan a retiro tienen derecho a un «haber de retiro» (una pensión mensual) si cuentan con 20 años de servicio; si llevan entre 5-20 tienen derecho sólo a una compensación (un pago único indemnizatorio), y si no alcanzan los 5 no tienen derecho a percepción alguna. En cuanto a las prestaciones sanitarias, se establece que los únicos con derecho a recibir tratamiento y medicinas son los militares con haber de retiro –como hemos visto, los que han estado al menos 20 años en la institución previamente al retiro–<sup>19</sup>. Este esquema ponía en dificultades muy significativas a los quejosos. La mayoría eran personas jóvenes que, por supuesto, no tenían 20 años de servicio y que, por tanto, eran expulsados de las FFAA sin que se les reconociera derecho económico alguno y, sobre todo, sin derecho a seguir recibiendo la terapia antirretroviral que tan importante resulta para las personas seropositivas. En sus demandas, alegaban que el sistema prestacional del ISSFAM los discrimina respecto a los otros servidores públicos, porque en los sistemas del IMSS y del ISSSTE se exigen bastantes menos años para poder reclamar las mismas prestaciones (15 en el ISSSTE y entre 2.8-4.8 en el IMSS).

Sin embargo, la mayoría del Pleno no consideró inconstitucional el régimen del ISSFAM. Aunque las sentencias son escuetas en relación con este punto, los ministros tomaron como argumento central que las diferencias son razonables porque en el IMSS y el ISSSTE hay aportaciones económicas tanto del empleador como de los trabajadores afiliados, mientras que el sistema del ISSFAM se nutre exclusivamente de aportaciones del Estado-empleador. Las sentencias subrayan que las diferencias en la «generosidad» de los sistemas de seguridad social son legítimas, porque en el ámbito de la regulación socioeconómica había que reconocer un cierto margen de libertad al legislador, y porque los no derechohabientes de los institutos de

seguridad social no ven vulnerado necesariamente su derecho a la salud porque pueden acudir a la medicina privada o al Sistema de Protección Social en Salud<sup>20</sup>.

### El uso del principio de proporcionalidad

El primer motivo por el cual los amparos de VIH deben ser destacados es porque su discusión legitimó definitivamente el uso del principio de proporcionalidad como herramienta analítica de uso ordinario en la Corte.

Desde 2004 la Primera Sala venía aplicando en algunos casos un escrutinio de igualdad basado en una versión del principio de proporcionalidad de tres pasos, aplicado en intensidades diferenciadas, en cuyo contexto una diferenciación legal se considera no discriminatoria si queda justificado que persigue un fin constitucionalmente válido, si los medios son adecuados o racionales (esto es, instrumentalmente aptos) a la luz de ese objetivo, y si son proporcionales en sentido estricto (en la medida en que tratan de alcanzar los mencionados objetivos legítimos sin incurrir en un sacrificio innecesario o desmedido de otros intereses y derechos constitucionalmente protegidos)<sup>21</sup>. La Segunda Sala apenas estaba a principios de 2007 explorando el uso de un esquema similar en casos fiscales<sup>22</sup>, y en el Pleno, donde había precedentes aislados, se habían tenido discusiones abiertas acerca de la legitimidad de usar este tipo de análisis –incluso se había sugerido la posibilidad de denunciar la contradicción de criterios entre las salas por ese motivo–.

En los casos de VIH, el Pleno respaldó finalmente esta aproximación metodológica al control de constitucionalidad en materia de igualdad, y éste es sin duda un desarrollo que hay que celebrar. Como evidencia una mirada a la doctrina y a la jurisprudencia constitucional comparada, uno de los rasgos más destacables de nuestro momento histórico es el uso generalizado por parte de los tribunales constitucionales del mundo del principio de proporcionalidad, tanto en casos relativos a derechos civiles y políticos clásicos como en los que involucran derechos sociales, con relativa independencia de la preferencia de los mismos por una u otra teoría constitucional específica<sup>23</sup>. En México, el desarrollo progresivo de esta aproximación al control de constitucionalidad de las leyes puede contribuir a transformar tanto el análisis tradicional de la Corte en materia de igualdad como en materia de límites de derechos. La tesis tradicional sobre igualdad sólo exigía el tratamiento igual de aquellas situaciones encuadradas en un mismo supuesto jurídico, reduciendo de este modo la «igualdad en la ley» a la simple

«igualdad en la aplicación de la ley» y permitiendo dejar intocadas prácticamente todas las diferencias establecidas por el legislador. La tesis tradicional sobre límites de derechos era funcionalmente similar –al menos en el caso de derechos poco litigados– y desembocaba en un sistema de deferencia generalizada que ahora la Corte, bajo una estructura analítica que le obliga a dar argumentos mucho más sustantivos, puede por fin revisar.

Sin embargo, fueron muchas las cuestiones que, como ayudaron a transparentar los casos mismos, quedaban todavía pendientes de ser decantadas. Entre otras cuestiones y más allá de la necesidad de unificar los esquemas de análisis usados en Pleno y en Sala (y en particular determinar si en México usaremos el estándar de la «necesidad», entendido como uso de los medios menos invasivos), quedó clara la necesidad de debatir si se generalizará o no la aplicación del escrutinio de diferentes intensidades usado por la Primera Sala, y si la Corte debe prestarse a evaluar reclamos de discriminación en todos los casos en que se alegue vulneración al artículo 1.º de la Constitución o sólo cuando la distinción legislativa afecte a un conjunto acotado de derechos e intereses. En los casos que comentamos se amparó por discriminación por motivos de salud sobre la base única de la enumeración específica de criterios plasmada en el artículo 1.º, sin conceder relevancia a la entidad del interés subyacente afectado por esa «mala repartición» legislativa (que en este caso era el derecho a desempeñar un trabajo). Sin embargo, hay razones para pensar que, en la medida en que el análisis de igualdad se vaya sustantivizando progresivamente, esta operación complementaria está llamada a adquirir una relevancia creciente.

### **El uso de elementos de juicio aportados por especialistas**

La segunda razón por la cual los amparos de VIH son destacables es que su discusión legitimó el recurso a la información científica y a las opiniones de personas especialistas en los juicios sobre constitucionalidad de normas. En el debate tuvo una importancia determinante el uso de un cuestionario remitido por el ministro J.R. Cossío a la Academia Mexicana de Ciencias, que fue contestado por dos investigadores especializados en VIH. La información sobre los orígenes y la evolución del VIH, sus diferencias con el SIDA, la descripción de escaso o nulo impacto de la seropositividad en el desarrollo de actividades cotidianas o la

descripción de los tratamientos existentes y su costo promedio fueron factores esenciales para poder alcanzar la conclusión según la cual las normas impugnadas eran irrazonables, porque permitían incluir dentro de la categoría de «inutilidad» a personas tan «útiles» para el desempeño de sus funciones como los no seropositivos.

El Pleno se sumergió en una larga discusión –de la que se hace eco el voto concurrente del ministro J.R. Cossío– acerca del modo en que la opinión de los especialistas puede integrarse a la discusión jurídica ante la Corte. Algunos ministros defendieron que los conocimientos especializados pueden llegar a una corte de justicia solamente a través de pruebas periciales aportadas por las partes, o en su caso acordadas de oficio por los juzgadores a través de la figura de las «diligencias para mejor proveer». En cualquiera de los dos casos, se apuntaba, se trataría de opciones disponibles en la etapa de integración del expediente, no en la etapa de resolución del mismo. El debate permitió que prevaleciera las tesis del ministro J.R. Cossío, quien destacó que, en el caso, los conocimientos especializados no eran necesarios para despejar problemas relacionados con hechos –con las premisas fácticas del razonamiento– sino para desarrollar un juicio de constitucionalidad en el que tanto la premisa mayor como la menor estaban integradas por normas que hacían referencia a ámbitos de la realidad respecto de los cuales los expertos no eran los jueces. No se trataba, entonces, de «dejar el control de la constitucionalidad en manos de los médicos» sino de ser honestos y abiertos acerca de la necesidad de contar con algo más que los conocimientos previsibles del hombre medio para resolver responsablemente las cuestiones jurídicas involucradas<sup>24</sup>. Sin que pueda por descontado negarse que el uso de criterios científicos ante los tribunales de justicia tiene sus complejidades y es objeto, justificadamente, de un debate judicial y académico muy importante (en especial cuando se trata de cuestiones no tan consensuadas en la comunidad científica como las que fueron relevantes en los amparos comentados), la Corte logró superar en estos casos los parámetros propios de un entendimiento formalista tradicional de la jurisdicción, los cuales, indudablemente, ya no son suficientes para generar las condiciones de legitimidad de una corte constitucional en una democracia constitucional contemporánea.

El recurso a conocimientos especializados ha tenido un gran impacto en casos decididos con posterioridad, como el de la Ley de Medios (AI 26/2006), y fue

una de las fuentes relevantes de alimentación de la discusión jurídica en las acciones sobre interrupción del embarazo (AAll 146 y 147/2007) en el D.F.<sup>25</sup>, además de desempeñar un papel importante en otros amparos sobre otras fracciones de las listas del ISSFAM<sup>26</sup>.

### El entendimiento del derecho a la salud como derecho no justiciable

Finalmente, hay un punto respecto del cual los amparos de VIH no representan, a mi juicio, ningún cambio destacable frente a una jurisprudencia anterior no satisfactoria. En su contexto, el derecho a la salud y los derechos a la seguridad social no fueron protegidos frente al legislador, sino que se impuso la tesis tradicional según la cual la existencia de restricciones presupuestarias y la incidencia en cuestiones complejas de política pública obligaban a los jueces a tratarlos como normas programáticas, sin «dientes»: como meras apelaciones a la buena voluntad de los poderes públicos.

Sin embargo, los desarrollos teóricos y (en algunos países) jurisprudenciales en materia de derechos económicos, sociales y culturales (DESC) muestran que entre la tesis programática y el espectro de vivir bajo riesgosos «jueces hacedores de política pública» hay una amplia gama de soluciones intermedias cuyo uso no tiene implicaciones sistémicas indeseables en una democracia<sup>27</sup>.

En los casos que comentamos, por ejemplo, al argumento de que el ISSFAM se nutre exclusivamente con aportaciones del Estado se hubiera podido oponer que lo que importa a efectos constitucionales no es el esquema organizativo y financiero que los poderes públicos decidan utilizar, sino que el mismo supere ciertos umbrales de satisfacción de necesidades, o que difícilmente puede reconocerse, incluso conceptualmente, como un sistema de seguridad social en salud (no olvidemos que la LISSFAM se presenta como tal), un sistema que ampara a las personas mientras están sanas pero que, tan pronto adquiere relevancia porque se enferman, las deja desprotegidas, a menos que cumplan pesados requisitos que estadísticamente sólo una exigua minoría consigue satisfacer. Del mismo modo, hubiera podido cuestionarse si resulta lógico expulsar del ISSFAM a personas que, dado que son retiradas y no dadas de baja, siguen siendo militares y siguen teniendo deberes en ciertas circunstancias, o si se cohonestaba con la especial posición de las FFAA y la importancia de sus funciones, subrayadas por la

Corte, un sistema «asistencial» que los deja en peor situación que otros ciudadanos con funciones sociales menos destacables. Y en lugar de partir de un enunciado constitucional que se maneja como indeterminado, se hubiera podido jugar con los estándares que desde hace tiempo maneja el Comité DESC de la Organización de Naciones Unidas (ONU) sobre el contenido justiciable de estos derechos<sup>28</sup>, como los de acceso efectivo, calidad y no regresión en el nivel de disfrute, para subrayar lo problemático de forzar a los afectados a pasar de un sistema sosteniblemente mejor en términos de calidad y condiciones de acceso a uno sosteniblemente peor, o las consecuencias irreversibles para su estado de salud del hecho mismo de someterlos a un cambio de sistema (con la consiguiente interrupción del tratamiento antirretroviral hasta el momento en que consigan su eventual incorporación al seguro popular).

La consideración de cualquiera de estas posibilidades tuvo que esperar otra ocasión. De hecho, la Corte emitió apenas en los meses pasados –años después de la emisión de los amparos que nos han ocupado hoy– la primera sentencia que enfatiza el carácter normativo vinculante directo del derecho a la salud<sup>29</sup>. Aunque por las particularidades del caso no se resolvió el litigio de fondo, no hay duda de que quedaron sentadas premisas que pueden por fin empezar a impulsar el litigio en materia de derecho a la salud y desempeñar un papel importante –que no debe ser único– para avanzar hacia esquemas legales y administrativos que lo garanticen más plenamente que hasta ahora. En un esquema presidido por estas nuevas premisas, lo que en los casos de VIH se abordó por la vía exclusiva de la discriminación, podría verse alternativamente desde la perspectiva de la garantía de uno de los derechos más verdaderamente centrales para las personas: el derecho a la salud.

### Bibliografía

1. En este texto me referiré a los amparos en revisión 510/2004, 1185/2004, 196/2005, 259/2005, 1015/2005, 1666/2005, 2146/2005, 810/2006, 1200/2006, 1285/2006 y 1659/2006. Con posterioridad se han fallado otros (p. ej. los AARR 307/2007 y 515/2007), pero limitaremos el análisis a los que integraron el «paquete» discutido en las sesiones plenarios de 19, 20, 22, 26 y 27 de febrero y 1, 5, 6 y 12 de marzo de 2007. El AR 936/2006 se falló junto a ellos, pero concierne a una causa de retiro distinta al VIH.
2. La ley es una u otra según fuera la vigente cuando se iniciaron los procedimientos contra los quejosos. Las diferencias entre los artículos relevantes de una u otra ley alteran los detalles del análisis, y las vicisitudes procesales propias de cada caso explican por qué la corte sobresee en unos casos, niega el amparo por unos motivos y lo concede por otros, emite órdenes de reposición de procedimiento... Ninguna de estas variaciones altera la constante presencia de unos mismos razonamientos sobre los principales temas de fondo, que son los que subrayará este comentario.
3. Artículo 22, fracción IV de la LISSFAM de 1976, y 24, fracción IV de la LISSFAM de 2003.

4. En otros incisos las dos leyes aluden a estados que se correlacionan no ya con la simple seropositividad al VIH, sino con el padecimiento del SIDA.
5. No me detendré en los muchos argumentos que no denunciaban la violación de la Constitución sino de las normas aplicables de rango legal o infralegal (p. ej. las que disciplinan el consentimiento informado).
6. Sólo en dos casos (los AARR 1015/2005 y 810/2006) se denunciaba la violación del derecho al trabajo (art. 5.º), en conexión con el principio de igualdad y no discriminación (art. 1.º de la Constitución).
7. La Corte señala que la ley no dejaba en la indeterminación qué debía entenderse como causa de «inutilidad» para el desempeño de las funciones castrenses, al especificarlo en las largas listas finales y que, por tanto, los quejosos tenían ex ante una idea razonable de las causas por las que podrían verse sujetos a un procedimiento de retiro.
8. La Corte no podía en estos casos, según las reglas generales, «suplir la deficiencia de la queja» (mejorar de oficio los argumentos de la demanda) porque los quejosos no son trabajadores de régimen laboral sino de régimen administrativo (art. 76 bis de la Ley de Amparo). Dado el contenido de las demandas, sin embargo, fue suficiente hacer uso de la facultad de examinar en su conjunto los argumentos de las partes, atendiendo a la causa de pedir (véase el artículo 79 de la Ley de Amparo y la tesis P/J 68/2000).
9. Para dar al lector una referencia textual concreta, identificaré en lo que sigue las páginas relevantes de la sentencia del amparo en revisión 1285/2006 (los razonamientos pueden encontrarse casi idénticos en las demás resoluciones) Amparo directo en revisión 1285/2006, pp. 47-9.
10. *ibid.* pp. 49-53.
11. Identificado el problema jurídico como una colisión entre principios constitucionales, la argumentación de la Corte destaca el principio de unidad de la Constitución y la necesidad de aplicar métodos de análisis que permitan armonizar y ponderar las diferentes exigencias de ellos derivadas, sin sacrificar *prima facie* a ninguno de ellos en particular. En su voto concurrente, el ministro J.R. Cossío hace una lectura jurídica del caso que no «principaliza» las previsiones constitucionales sobre militares, pero en cuyo contexto no se altera la procedencia de hacer un análisis de proporcionalidad dada la estructura del resto de los elementos jurídicos involucrados. *ibid.* pp. 53-64.
12. *ibid.* pp. 65-9.
13. *ibid.* pp. 71.
14. *ibid.* pp. 71-8.
15. *ibid.* pp. 71, 78.
16. *ibid.* pp. 78-81.
17. *ibid.* pp. 81-6.
18. El efecto de los amparos fue la reincorporación plena de los quejosos en las FFAA, la restitución de los haberes caídos y la continuación del sistema de asistencia médica, aunque se dejó abierta la posibilidad de iniciar un nuevo procedimiento de retiro en caso de que se demostrara en un procedimiento fundado y motivado mediante dictámenes médicos puntuales el deterioro de sus condiciones de salud en un grado que los imposibilitara materialmente para desempeñar cualquier actividad en sus unidades de adscripción (pp. 84, 87).
19. Véanse los artículos 21, 22, 35, 36, 142 y 145 de la ley de 2003, cuyas previsiones son esencialmente equivalentes a las de la ley abrogada.
20. Véanse, por ejemplo, las páginas 93-111 del AR 510/2004, en especial las páginas 104-6.
21. Véase la tesis 1.º/J 55/2006 y la tesis 1.º/J 37/2008, que describe el modo en que estos pasos analíticos quedan modulados cuando se hace un escrutinio más estricto de la labor legislativa, y los criterios a usar para determinar en qué casos procede aplicar cada una de esas intenciones.
22. Véase la tesis 2.º/J 32/2007, derivada de amparos fallados casi simultáneamente a los casos de VIH, el 21 de febrero de 2007.
23. Véase, por ejemplo, Beatty D. The ultimate rule of law. Oxford: Oxford U. Press; 2004; Jackson V. Being proportional about proportionality. Constitutional Commentary. 2004;21:803; Bernal Pulido C. El principio de proporcionalidad y los derechos fundamentales. Madrid: CEPC; 2005, y El derecho de los derechos. Bogotá: Universidad Externado; 2005, y Lopera G. Principio de proporcionalidad y ley penal. Madrid: CEPC; 2006. El principio de proporcionalidad es un método de aplicación de la Constitución; es una herramienta de análisis que un tribunal constitucional usa para dar efectividad en los casos concretos a las previsiones constitucionales. No es, por tanto, algo que uno deba buscar y «encontrar» en la Constitución, sino algo que sirve para hacer efectivos los contenidos constitucionales en los casos concretos en los que se examina la constitucionalidad de normas y, bajo una nomenclatura y una versión analítica ligeramente distinta, también de la constitucionalidad de actos.
24. Las resoluciones se fundamentan en las previsiones del artículo 79 de la Ley Federal de Procedimientos Civiles, de aplicación supletoria a la Ley de Amparo.
25. Al resolver la AI 26/2006, el Pleno solicitó al Instituto Politécnico Nacional y a la UNAM la designación, respectivamente, de tres especialistas que proveyeran a los ministros los elementos necesarios para entender las cuestiones técnicas reguladas en las normas impugnadas. En las acciones relativas a la interrupción del embarazo hubo un espectro amplio de elementos de juicio provenientes de especialistas que llegaron a la Corte por petición de los ministros o por la vía del *amicus curiae*, algunas de las cuales fueron presentadas en audiencias en las que ciudadanos y grupos expresan sus puntos de vista sobre la ley despenalizadora del aborto impugnada ante la Corte.
26. Véanse, particularmente, los AARR 516/2010 y 725/2010, sobre epilepsia, aunque en estos casos no hubo una mayoría favorable a la concesión del amparo.
27. Véase, por ejemplo, Abramovich V, Courtis C. Los derechos sociales como derechos exigibles. Madrid: Trotta; 1998; Courtis C, Añón MJ. Derechos sociales. Instrucciones de uso. México: Fontamara; 2001; Arango R. El concepto de derechos sociales fundamentales. Bogotá: Legis-U. Nacional; 2005, y, con una perspectiva interdisciplinaria, Hertel S, Minkler L, eds. Economic rights. Conceptual, measurement and policy issues. New York: Cambridge U. Press; 2007.
28. Véase la *Observación General n.º 14*, sobre el disfrute del nivel más alto de salud, los principios de Limburgo sobre aplicación del Pacto Internacional de los Derechos Económicos, Sociales y Culturales (UN. Doc. E/CN.4/1987/17) y los lineamientos de Maastricht sobre violaciones a los derechos económicos, sociales y culturales (UN. Doc. E/C.12/2000/13).
29. Véase el AR 315/2010.



## Historia de la esclerosis sistémica

Hugo Armando Laborde<sup>1</sup> y Pablo Young<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Reumatología; <sup>2</sup>Servicio de Clínica Médica, Hospital Británico de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

### Resumen

La esclerosis sistémica (esclerodermia) es una enfermedad generalizada del tejido conectivo, de etiología desconocida, que produce fibrosis y cambios degenerativos de la piel (esclerodermia), la membrana sinovial, los vasos arteriales, el músculo esquelético y ciertos órganos internos, especialmente tracto gastrointestinal, pulmón, corazón y riñón. Desde la más remota antigüedad, se encuentran descripciones de pacientes con alteraciones cutáneas que pudieron haber sido casos de esclerodermia y desde fines del siglo XIX su reconocimiento se hizo certero. En el siglo pasado el conocimiento sobre su patogenia y la clasificación en subgrupos clinicoserológicos han permitido establecer pronósticos y tratamientos más precisos. Nos proponemos recordar los nombres y aportes de los médicos que colaboraron en los avances a lo largo de la historia.

**PALABRAS CLAVE:** Historia de la medicina. Esclerodermia. Fenómeno de Raynaud.

### Abstract

Systemic sclerosis (Scleroderma) is a generalized disease of the connective tissue, whose etiology is unknown, and which produces fibrosis and degenerative changes in the skin (scleroderma), synovial membrane, arterial vessels, skeletal muscle, and certain internal organs, especially the gastrointestinal tract, lung, heart, and kidney. Patients with cutaneous alterations, which could have been scleroderma cases, have been described since the most distant ancient times, and since the end of XIX century its recognition has been accurate. In the past century more precise diagnoses and treatments were possible because of the knowledge of its pathogenesis and its classification into clinic-serologic subgroups. We intend to recall the names and contributions of the doctors who collaborated with the advances throughout history.

**KEY WORDS:** History of medicine. Systemic sclerosis. Raynaud's phenomenon.

## Introducción

La esclerosis sistémica (esclerodermia) es una enfermedad generalizada del tejido conectivo, de etiología desconocida, que produce fibrosis y cambios degenerativos de la piel (esclerodermia), la membrana sinovial, los vasos arteriales, el músculo esquelético y ciertos órganos internos, especialmente tracto gastrointestinal, pulmón, corazón y riñón.

Desde la más remota antigüedad, se encuentran descripciones de pacientes con alteraciones cutáneas que pudieron haber sido casos de esclerodermia y desde fines del siglo XIX su reconocimiento se hizo certero. En el siglo pasado el conocimiento sobre su patogenia y la clasificación en subgrupos clinicoserológicos han permitido establecer pronósticos y tratamientos más precisos. A lo largo de la historia la esclerosis sistémica ha tenido distintas denominaciones (Tabla 1).

### Historia del compromiso cutáneo

Hipócrates (460-370 a.C.) podría ser quien por primera vez habría reconocido esta entidad en un hombre

#### Correspondencia:

\*Pablo Young  
Hospital Británico  
Perdriel, 74  
1280 Buenos Aires, Argentina  
E-mail: pabloyoung2003@yahoo.com.ar

Fecha de recepción en versión modificada: 22-08-2011

Fecha de aceptación: 02-12-2012

Tabla 1. Sinónimos de la esclerodermia

Año	Autor	Sinónimos
(131-201 d.C.)	Galeno	Enfermedad por constricción de los poros
1818	Alibert	Ictiosis córnea <i>Cacirnus eburneus</i>
1836	Fantonetti	<i>Skleroderma</i>
1845	Thirial	<i>Scléréme des adultes</i>
1847	Forget	<i>Chorionitis</i> o <i>sclerosténose cutanée</i> Sclerostenosis cutánea <i>Morphée</i>
1847	Guinrac	<i>Skleredermie</i>
1854	Addison	<i>Keloid</i> <i>Textus cellularis duritiens</i> <i>Scleroma</i>
1868	Wilson	<i>Sclerosis corii</i> <i>Sclerosis telae cellularis et adiposae</i>
1875	Ball	<i>Sclerodactilia</i>
1893	Hutchinson	<i>Acroesclerosis</i> <i>Endurcissement du tissu cellulaire</i>
	Lionville	<i>Oedématic concrète</i> <i>Sclerema en placards</i>
	Besnier	<i>Scléréme lardacé</i>
	Einseberg	<i>Rheumatische Sclerose des Unterhautzellgewebes</i>
	Gillete	<i>Scléremé simple ou non-oedémateux</i>
	M'Donnell	<i>Sclerema or pachydermateous disease</i>
	Fuchs	<i>Cutis tensa chronica</i>
	Rasmussen	<i>Elephantiasis sclerosa</i>
	Hallopeau	<i>Trophoneurosis disseminata</i>
	Wernicke	<i>Cicatrísirendes Hautsclerom</i> <i>Sclereasis</i> <i>Hautsclerom</i>
	Chaussier	<i>Sclerema</i> <i>Scirrhosarca</i>
1945	Goetz	Esclerosis sistémica progresiva
1980	Masi, et al.	Esclerosis sistémica

de Atenas que tenía engrosamiento de la piel y prurito y que falleció por hidropesía: «En aquellas personas en quienes la piel está tirante, reseca y endurecida, la enfermedad termina sin sudores» (aforismo V.71)<sup>1</sup>.

También Galeno (131-210 d.C.) pudo haber reconocido esta enfermedad: «En cuanto el paciente se desviste, por la palidez, frialdad, engrosamiento y dureza de los tegumentos», debido a la disminución de la sudoración sin aumento de la temperatura ante el ejercicio, y la llamó «enfermedad por constricción de los poros»<sup>2</sup>.

Por otro lado, Oribasius (325-403 d.C.), Aetius de Amida (sexta centuria d.C.), Paulus Aegineta (625-690 d.C.) y Avicena (980-1036 d.C.) también describieron pacientes con enfermedades cutáneas «compatibles» con esclerodermia.

Seis siglos después, Zacutus Lusitanus en 1634 y Diemerbroeck en 1660 hicieron descripciones que podrían corresponder a esta enfermedad<sup>3</sup>.

En el año 1753, en Nápoles, el italiano Carlo Curzio describió en su monografía a una paciente con una dermatosis que podría haber sido el primer caso de esclerodermia<sup>4,5</sup>. La paciente descrita por Curzio, Patrizie Galiera, tenía 17 años, presentaba endurecimiento de la piel, especialmente del cuello y la cara. Es probable que no tuviera esclerodermia, dado que su padecimiento desapareció 11 meses después de recibir leche caliente, sangrías, baños de vapor y pequeñas dosis de mercurio. Además, tenía compromiso de la lengua, y la desaparición de sus manifestaciones parece vincularla con un escleredema, el cual fue bien definido en Berlín en 1900 por Abraham Buschke (1868-1943). Buschke describió un pintor de carruajes que, luego de una influenza, desarrolló «una peculiar rigidez» del cuello que gradualmente se extendió a la piel de la cara, el tórax y las extremidades superiores<sup>6</sup>. Buschke excluyó la esclerodermia como su causa y creyó que estaba relacionada con el esclerema del recién nacido. Veinte años más tarde resumió su experiencia y señaló que el escleredema difería de la esclerodermia clínica y patológicamente, especialmente por tener un mejor pronóstico, y aseveró que en una «más cercana inspección» de los reportes de esclerodermia aguda con curso benigno se encuentra que muchos casos podrían indudablemente pertenecer a nuestra enfermedad y ser separados de la esclerodermia<sup>7</sup>.

La paciente descrita por Curzio fue incluida por el dermatólogo francés Alibert en su texto pionero de 1818<sup>8</sup>, quien la llamó «ictiosis córnea».

Fantonetti de Pavia (1791-1861), en Milán, fue el primero en usar el término *skleroderma*, en 1836, al comunicar un paciente con induración de la piel en quien el diagnóstico de esclerodermia era dudoso<sup>9</sup>. En 1845 Thirial se refirió a la enfermedad y la denominó *scléréma des adultes*<sup>10</sup>.

Sin embargo, la descripción más temprana y definitiva de esclerodermia perteneciente a un chico fue publicada por W.D. Chowne en Londres en 1842 y la de un adulto, por James Startin en Londres en 1846<sup>11</sup>. En Francia fue descrita en 1847 por Grisollet<sup>12</sup> y Forget<sup>13</sup>, quienes la denominaron *chorionitis* o *sclerosténose*

*cutanée*. En ese mismo año, Elie Guinrac (1791-1877), de Bordeaux, revisó cuatro casos de induración de la piel pertenecientes a Fantonetti de Pavia, Curzio, Diemberoeck y Zacutus Lusitanus, denominando la enfermedad *sclérodemie* y mencionando que hasta ese momento era conocida como *chorionitis* o *sclérosténose cutanée* por Forget y *scléréma des adultes* por Thirial<sup>14</sup>. Hortelup, en 1865, en su monografía adopta este nombre, el cual vuelve gradualmente a ser aceptado<sup>15</sup>.

Ball, en 1871, observó cambios cutáneos en las extremidades de un paciente que tenía fenómeno de Raynaud y lo llamó esclerodactilia<sup>16</sup>. En 1874 presentó un caso sugiriendo que podía ser el comienzo de la esclerodermia: «*Un jeune homme atteint de sclerodactylie, avec tendance à l'envahissement et à la esclérodemie générale*»<sup>17</sup>.

Kaposi, en 1874<sup>18</sup> y en 1891<sup>19</sup>, reconoció esta entidad y describió la condensación del tejido conectivo de la piel con multiplicación de fibras elásticas, tejido conectivo homogéneo y denso, abundante pigmento de la mucosa y del corion, y, como muy importante, la disminución del calibre de los vasos, comprimidos por la esclerosis, que además presentaban hipertrofia de capas media e interna. Lagrange, en su tesis de 1874, describió la histología de la piel de dedos, articulaciones, hueso y músculo subyacente en la esclerodermia considerando que se trataba de una enfermedad originariamente cutánea que podía extenderse y alterar secundariamente las estructuras vecinas<sup>20</sup>.

A partir de entonces alrededor de 500 casos fueron reportados hasta cerca del final de la centuria, cuando Lewin y Heller, en 1895, publicaron una extensa revisión<sup>21</sup>. Un año después, Unna describe hipertrofia de las bandas colágenas, atrofia epidérmica y estrechamiento de los vasos, pero no cree que la arteritis sea lo esencial<sup>22</sup>.

## Esclerodermia y fenómeno de Raynaud

En 1862, Maurice Raynaud (1834-1881) describió el fenómeno vasoespástico que lleva su nombre. Sin embargo, ni en su trabajo original ni en su posterior reporte sobre la asfixia local, Raynaud comentó nada sobre alguna relación con la esclerodermia, aunque notó que en un paciente la piel era «*white and hard, like parchment*». Raynaud se refirió a un granjero que a los 30 años comenzó con adormecimiento de los brazos durante el invierno y que gradualmente desarrolló endurecimiento de las manos y oscurecimiento de la piel. En 1863, cuando examinó al paciente, este tenía hiperpigmentación generalizada, rigidez de la

piel de la cara y el dorso de las manos y de los dedos. En su tesis *On local asphyxia and symmetrical gangrene of the extremities* presentó 25 casos de este fenómeno<sup>23</sup>. Se refirió primero a la gangrena desde el aspecto clínico e histológico. Posteriormente habló de la clínica, la etiología y la patogenia (hasta entonces desconocida), el pronóstico y el tratamiento. Reconoció una muerte rápida y otra crónica con ataques repetidos. En la evolución posterior de estos casos que se adicionaron a la traducción inglesa se mencionó la evolución hacia la esclerodermia<sup>24</sup>. Raynaud habló de la patogenia del fenómeno que lleva su nombre y propuso el tratamiento con estimulación eléctrica sobre la médula espinal basado en sus buenos resultados.

En su monografía Hortelup, en 1865, habiendo recibido información de Raynaud, habría descrito este fenómeno en la esclerodermia difusa<sup>15</sup>. En Londres, en 1896, J. Hutchinson la llamóacroesclerodermia y reconoció la asociación entre el fenómeno de Raynaud y la esclerodermia<sup>25-27</sup>. En el siglo pasado se generalizó el reconocimiento del fenómeno de Raynaud como una manifestación de la esclerodermia.

## Esclerodermia localizada (morfea)

En 1817, Alibert, en su trabajo de clasificación de las enfermedades humanas, pudo ser el primero en reconocer la morfea, referida como *scleremia circumscripta*, y la dividió en dos tipos: una forma parcial, que ocurre en adultos, y otra universal, que afecta principalmente a niños. Alibert describió dos casos que pudieron corresponder a esclerodermia lineal<sup>28</sup>.

Las formas localizadas de compromiso cutáneo fueron descritas por Addison en 1854 bajo el nombre *true keloid*, que corresponde a la esclerodermia lineal de la actualidad. Addison creyó que esta era una nueva entidad, diferente del *keloid* de Alibert, ahora aceptada como un verdadero queloide fibroso<sup>29</sup>.

En 1868, Fagge se refirió al queloide de Addison y concluyó que era «parte de un grupo más grande de los casos mencionados principalmente en la literatura francesa y germana bajo el nombre de scleredema, scleroma o scleriasis»<sup>30</sup>.

E. Wilson fue quien describió por primera vez como *morphea alba atrophica* la esclerodermia «*en coup de sable*» de nuestros días, creyéndola relacionada con la lepra<sup>31-33</sup>.

Las lesiones de morfea fueron examinadas microscópicamente por primera vez por Crocker en 1880<sup>34</sup>, quien creyó que los cambios en el corion eran el resultado de «una inflamación muy crónica u otro cambio

atrófico en la pared vascular, probablemente de origen nervioso», y, al igual que Fagge, creyó que «la morfea es solamente una forma circunscripta, aunque más superficial, de esclerodermia». Por su parte, Duhring fue uno de los primeros en aseverar que la morfea y la esclerodermia eran «dignas de ser distinguidas y consideradas separadamente» y enfatizó los numerosos puntos de diferencia entre ambas condiciones<sup>35</sup>. Jonathan Hutchinson (1828-1913), en 1892, también reconoció la morfea y la esclerodermia<sup>36</sup>.

## Esclerodermia y calcinosis

Un médico suizo, H. Weber, en 1878, fue quien describió por primera vez la calcinosis en la esclerodermia como depósitos de carbonato de calcio<sup>37</sup>. La calcinosis fue claramente relacionada con la esclerodermia por G. Thibierge y R.J. Weissenbach, en 1911<sup>38,39</sup>, quienes realizaron un estudio anatomopatológico y concluyeron que era un epifenómeno de procesos esclerosos. En la literatura inglesa el primer caso descrito fue realizado por Scholefield y Weber en 1911<sup>40</sup>.

La posibilidad de alteraciones locales del metabolismo fosfocálcico que produciría la calcinosis fue aceptada por Brooks en 1934<sup>41</sup>.

## Reconocimiento de la esclerodermia como enfermedad sistémica

Wolters, en 1892, escribió: «De acuerdo con todas las observaciones, la esclerodermia no parece ser una enfermedad que directamente amenace la vida. La muerte generalmente ocurre por una gran variedad de enfermedades, las cuales no están directamente relacionadas con el proceso, como insuficiencia cardíaca, tisis pulmonar, enfisema, anemia, diarrea, gastroenteritis, pleuritis, enfermedad de Bright»<sup>42</sup>.

William Osler, en 1892, en su libro *Principles and Practice of Medicine*, sólo había reparado en los aspectos cutáneos de la enfermedad, debido a lo inespecífico de los síntomas en algunas localizaciones viscerales y a la precariedad de los métodos diagnósticos. Osler escribió que «la enfermedad [esclerodermia] es crónica, dura muchos meses o años, los pacientes pueden sucumbir por problemas pulmonares o por nefritis. Molestias reumáticas han sido notadas en algunas instancias; en otras, endocarditis»<sup>43,44</sup>. La sección original del libro de Osler sobre esclerodermia permaneció casi sin cambios hasta 1947 cuando se editó la 16.<sup>a</sup> edición. En ella Christian enfatizó sobre la naturaleza sistémica de la enfermedad y notó

el compromiso del esófago, el corazón, el pulmón y el riñón<sup>45</sup>.

Es probable que el primero en reconocer la naturaleza sistémica de la enfermedad fuera Matsui, quien en 1924 describió en detalle la fibrosis pulmonar y el compromiso gastrointestinal y renal en cinco pacientes<sup>46</sup>.

S. Ehrmann y S. Brünauer, en 1931, en Viena, reconocieron que «la esclerodermia difusa es un síndrome que no afecta sólo la piel, sino que puede atacar a todo el sistema del tejido conectivo, inclusive estructuras más profundas como la fascia, tendones, vainas tendinosas, músculos, articulaciones y huesos»<sup>47</sup>. Además, en sus estudios anatomopatológicos revelaron cambios en órganos internos, pero sólo el compromiso esofágico fue claramente descrito. Los autores comentaron que la disfagia era debida a que en la faringe y en el esófago se desarrollan los mismos trastornos que en la piel.

En 1942, Klemperer ubicó la esclerodermia sistémica dentro de las «enfermedades del colágeno», junto a la fiebre reumática, la artritis reumatoidea, el lupus eritematoso sistémico y la dermatomiositis, caracterizada por una alteración difusa del mismo: la degeneración fibrinoide<sup>48</sup>. Más tarde, en 1950, Klemperer notó la excesiva difusión del término enfermedad del colágeno y la posibilidad de que el grupo fuera heterogéneo, ya que en algunos casos (hipertensión arterial, úlcera péptica) la necrosis fibrinoide no se asocia a hipersensibilidad<sup>49</sup>.

En los años siguientes fue aumentando el concepto de que la esclerodermia era una enfermedad generalizada y en 1945 G.H. Goetz presentó una detallada revisión de las lesiones viscerales y propuso el nombre de esclerosis sistémica progresiva<sup>50</sup>.

## Compromiso articular

En 1847, Forget<sup>13</sup> describió una mujer de 33 años cuyos síntomas iniciales fueron dolor e hinchazón de varias articulaciones. Forget sugirió que el reumatismo era la causa de la chorionitis de la paciente. Desde entonces, la gran frecuencia de los síntomas articulares al comienzo o durante el curso de la esclerodermia fue reconocida e interpretada como un «reumatismo agudo», o simplemente relacionada con los cambios de la piel vecina<sup>13</sup>.

En 1896, Dercum obtuvo radiografías de las manos de un paciente con esclerodermia y notó estrechamiento de los espacios interfalángicos proximales y distales<sup>51</sup>. Dos años después, en un escrito sobre la posible relación entre la artritis reumatoidea crónica y

la esclerodermia, comentó que estaba convencido «*that as regards scleroderma, our conception is as yet too limited*»<sup>52</sup>. Dercum también enfatizó sobre el hecho de que los tendones, los músculos, las fascias, los huesos y las articulaciones pueden verse comprometidos.

W. Osler, también en 1898, notó la presencia de «molestias reumáticas» en un reporte de ocho pacientes con esclerodermia, cinco de los cuales tenían dificultades que iban desde hinchazón y rigidez de las manos hasta poliartritis franca<sup>43</sup>. El compromiso articular de la esclerodermia fue revisado en 1920 por Adrián y Roederer, quienes mencionaron todas las anteriores observaciones y concluyeron que había una alteración que se originaba en la membrana sinovial: «*affection inflammatoire d'emblée de la synoviale*» y que lleva a la atrofia del cartílago y del hueso<sup>53</sup>. Sokoloff, en 1952, describió la sinovitis fibrinoide como propia de la esclerodermia<sup>54</sup>. En 1962, Rodnan, et al. confirmaron la presencia de sinovitis y esclerosis sinovial características en la esclerosis sistémica progresiva<sup>55,56</sup>.

## Compromiso pulmonar

Coliez, en 1873, atribuyó la tos y la disnea de los pacientes a la compresión del tórax ocasionada por el endurecimiento cutáneo<sup>57</sup>. Wolters, en 1892, comentó: «No es sorprendente que de vez en cuando ocurra afectación del árbol respiratorio. Es fácilmente explicado por el impedimento de la respiración debida al endurecimiento de la piel del tórax»<sup>42</sup>. Alfred Binz, en 1864, postuló que «la disnea está también relacionada con el aumento del volumen sanguíneo de los pulmones debido al marcado disturbio de la circulación cutánea». Por su parte, Dinkler argumentó que «además de la disminución del movimiento del tórax, otros factores también participan en el desarrollo de la disnea. Estos serán encontrados en la presión del sistema vascular y en la disminución de la superficie de circulación arterial, lo cual ha sido anatómicamente probado»<sup>58</sup>.

En 1889, Hoppe-Seyler fue quien primero notó la acentuación del segundo ruido pulmonar al describir una paciente de 24 años que había tenido esclerodermia durante nueve años<sup>59</sup>. Finlay, en 1891, asoció la esclerodermia con fibrosis pulmonar<sup>60,61</sup>.

A. von Notthafft, en 1898, en Múnich, publicó la histología del pulmón esclerodérmico con alteraciones vasculares de la arteria pulmonar y aumento del tejido conectivo intersticial. Su paciente era un carnicero de 37 años de edad, cuyos pulmones mostraron, además de neumonía y tuberculosis, un «aumento de tejido

conectivo intersticial, recordando al pulmón sífilítico». Se encontró que los vasos pulmonares estaban «envueltos en capas concéntricas de tejido conectivo. La media de las arterias estaba marcadamente engrosada. En la media y la íntima había infiltrado celular, con marcada proliferación de la capa íntima»<sup>62</sup>.

La presencia de fibrosis pulmonar en la esclerodermia fue confirmada por Matsui en 1924<sup>46</sup>. En 1941, Murphy, Krainin y Gerson realizaron aportes sobre el diagnóstico clínico de fibrosis pulmonar y describieron los cambios radiográficos que contribuyen al diagnóstico de la misma<sup>63</sup>. Casos adicionales de fibrosis pulmonar detectados con rayos X fueron reportados ese mismo año por Linenthal y Talkov<sup>64</sup>.

Getsova fue el primero en describir los cambios quísticos como consecuencia de la degeneración de las paredes alveolares, en 1945<sup>65</sup>. En 1948, Lloyd y Tonkin revisaron todos estos reportes sobre compromiso pulmonar y desde entonces quedaron establecidas la presencia y frecuencia del mismo en la esclerosis sistémica progresiva<sup>66</sup>.

Zatuchni, et al., en 1953, mencionaron por primera vez el carcinoma bronquiolar (carcinoma de células alveolares) como posibilidad evolutiva de la fibrosis pulmonar en la esclerodermia<sup>67</sup>.

## Compromiso del esófago y del tubo gastrointestinal

Patrizie Galiera, la paciente descrita por Carlo Curzio, tenía tirantez u opresión siguiendo a la ingestión de comida, que fueron atribuidas a los cambios cutáneos de la piel del abdomen o interpretadas como una simple coincidencia<sup>4,5,68</sup>. Arnold, en 1869<sup>69</sup>, y Day, en 1870<sup>70</sup>, los dos primeros reportes americanos, mencionaron «síntomas dispépticos», pero realizaron pocos comentarios, o ninguno, al respecto. En 1903, Ehrmann describió un paciente que presentaba tos y disfagia, y concluyó: «El mismo proceso que está en la piel indudablemente está también presente en la faringe y el esófago, lo que hace suponer cambios en otros órganos internos muy probables. Sin embargo, la descripción de los hallazgos clínicos del paciente en la piel (con eritema violáceo) y la presencia de un tumor en el esófago hacen suponer que el diagnóstico más probable haya sido una dermatomiositis con carcinoma de esófago asociado»<sup>71</sup>.

R. Schmidt, en 1916, en Praga, demostró los cambios radiográficos típicos del esófago<sup>72</sup>. Cuando la paciente, una mujer de 53 años, con fenómeno de Raynaud y esclerodermia, «tragaba comida sólida o



comía rápidamente, el bolo podía estancarse durante unos minutos a nivel del apéndice xifoide». El examen radiográfico con pasta de bismuto reveló que el esófago era un desfiladero». En 1924, Matsui realizó la histopatología del esófago y reportó esclerosis de la submucosa y grados variables de atrofia e hipertrofia de la *lamina muscularis*<sup>46</sup>.

Rake, en 1931<sup>73</sup>, comprobó la existencia de lesiones en la autopsia de una paciente joven con esclerodermia que había tenido síntomas que sugerían un espasmo del esófago. En la radiografía se había observado constricción del esófago inferior. Los cortes tomados de la parte media del esófago mostraron lo siguiente: «La submucosa es muy gruesa, cicatrizada y extensamente infiltrada por células. La cicatriz se extiende dentro de la región intermuscular. El plexo de Auerbach está presente e intacto; las células ganglionares parecen normales. El músculo es normal. No hay hipertrofia».

Poco después, varios reportes<sup>50,74-80</sup> sobre los síntomas, hallazgos radiográficos y patológicos dejaron establecido que la enfermedad del esófago es una manifestación cardinal de la esclerosis sistémica.

Aunque los cambios patológicos como la dilatación del estómago y el intestino y la esclerosis de la submucosa habían sido notados en 1924 por Kraus<sup>81</sup>, en 1926 por Heine<sup>82</sup> y en 1931 por Rake<sup>73</sup>, fueron Hale y Schatzki, en 1944<sup>78</sup>, quienes estudiaron radiográficamente el compromiso del tubo digestivo en 22 pacientes considerando como habituales los del esófago, menos frecuentes los del intestino delgado y raras las localizaciones colónicas. Los autores realizaron una clara descripción sobre esta manifestación y describieron cuatro pacientes con afectación del intestino delgado caracterizada clínicamente por plenitud, dolor abdominal, vómitos y diarrea y radiográficamente por «agrandamiento localizado, generalmente de las asas proximales, junto con marcado atraso en el pasaje de bario a través de estas asas dilatadas». Mencionaron a dos pacientes con compromiso del colon «indicado por una peculiar saculación». En 1945, Goetz<sup>50</sup> y Bevans<sup>79</sup> describieron atrofia del intestino y fibrosis del músculo. El síndrome de malabsorción grave fue mencionado en 1954 por Snapper, et al.<sup>83</sup> y posteriormente varias revisiones mencionaron el compromiso intestinal de la esclerodermia<sup>84,85</sup>.

### Compromiso cardíaco

En Berlín, en 1876, C.F. Westphal (1833-1890) describió una mujer joven con esclerodermia de 22 años

de duración que murió repentinamente y en cuya anatomía patológica se halló agrandamiento del corazón y «miocarditis fibrosa trabecular»<sup>86</sup>.

Lewin y Heller, en 1895, en Berlín, entre 28 necropsias de pacientes con esclerodermia hallaron 16 (una es el caso reportado por Westphal) alteraciones miocárdicas y pericárdicas<sup>21</sup>. Pocos años después, Von Notthafft, en 1898, agregó detalles de la fibrosis miocárdica notando «infiltrado celular prominente y, detectada sólo microscópicamente, esclerosis dentro del músculo»<sup>62</sup>.

A pesar de este y otros reportes, esta forma de enfermedad cardíaca no fue reconocida como una manifestación de esclerodermia hasta el trabajo de Soma Weiss (1899-1942), et al. en 1943. Los autores presentaron de forma detallada sus observaciones sobre nueve pacientes con esclerodermia generalizada seleccionados por haber desarrollado compromiso cardíaco. Luego de analizar los datos clínicos, radiográficos y electrocardiográficos de dos pacientes estudiados *posmortem* concluyeron que las lesiones miocárdicas eran «una parte integral de la esclerodermia» y que esta forma de enfermedad cardíaca era una entidad clínica específica<sup>77</sup>.

### Compromiso renal

En 1863, en Viena, H. Auspitz (1835-1886) describió infartos corticales en el riñón y muerte debida a falla renal en la esclerodermia, con probable hipertensión arterial<sup>87</sup>. El paciente era un cerrajero que había desarrollado engrosamiento y oscurecimiento de la piel y, posteriormente, cefalea, pérdida de visión, convulsiones generalizadas, y falleció. Los riñones fueron descritos como pequeños, con superficie irregular, con áreas amarillas esparcidas del tamaño de una semilla (infartos). Sin embargo, para Auspitz no había relación entre la enfermedad renal y los cambios cutáneos.

Si bien Masugi y Yä-Shu en 1938<sup>88</sup> describieron alteraciones fibrinoides en las arterias intralobulares, fueron H. C. Moore y H. L. Sheehan, en 1952, en Liverpool, quienes vincularon ambas manifestaciones al presentar tres pacientes con insuficiencia renal. En la necropsia señalaron cambios histológicos característicos en las arterias intralobulares y de la corteza renal, señalando a esta localización como causa de la muerte<sup>89</sup>.

T. Prosser, en 1942, en Londres, reportó un caso en que fueron asociados calcinosis, fenómeno de Raynaud, disfunción esofágica y telangiectasias<sup>11</sup>. La sigla CRST (luego CREST) fue acuñada para este síndrome por Richard H. Winterbauer en Baltimore en 1964<sup>90</sup>.

En los años siguientes se hizo claro que la esclerodermia tiene dos formas clínicas: la forma difusa (enfermedad clásica) y la variante CREST.

En 1969, una revisión sobre la anatomía patológica de la esclerodermia puso de relieve la extensa fibrosis y alteraciones vasculares de la misma. En ese estudio patológico de 58 necropsias D'Angelo, et al.<sup>91</sup> encontraron alteraciones en la piel, el tracto gastrointestinal, los pulmones, los riñones, el músculo esquelético y el pericardio. Desde entonces los hallazgos patológicos de la esclerosis sistémica quedaron establecidos.

Con la llegada de estudios serológicos, se halló la presencia de anticuerpos antinucleares en la esclerodermia. En los primeros estudios por inmunofluorescencia indirecta usando hígado de rata como sustrato la incidencia de anticuerpos antinucleares (ANA) fue reportada en un 40-60%<sup>92-94</sup>. Con el uso de células de cultivo como sustrato, como las células de carcinoma de laringe humana (células Hep<sub>2</sub>), el 95-98% de los pacientes con esclerodermia muestran un anticuerpo antinuclear o antinucleolar en su suero<sup>95-97</sup>.

Posteriormente se hizo evidente que un anticuerpo antinuclear, el antitopoisomerasa I (Scl 70), se encuentra en el 75% de pacientes con esclerosis sistémica difusa y se asocia con fibrosis intersticial pulmonar<sup>98</sup>. Por otra parte, se comprobó que otro anticuerpo antinuclear, el anticentrómero (ACA), se encuentra en la esclerosis sistémica<sup>90</sup> en el 44-98% de los pacientes con CREST<sup>98,99</sup>.

El avance de los métodos de diagnóstico y la identificación de marcadores serológicos permitieron una mejor clasificación de los pacientes, así como realizar un mejor pronóstico y establecer estrategias de tratamiento. En 1980, la Asociación Americana de Reumatología (ARA), actualmente denominada Colegio Americano de Reumatología (ACR), retiró el término *progresiva*, dado que no siempre es progresiva, pasándose a llamar desde entonces esclerosis sistémica<sup>99</sup>. Esta clasificación está basada solamente en elementos clínicos.

## Bibliografía

- Hipócrates. The history of the epidemics (Book 5, case 9) Trans by Farr, S. London: Cadell in Strand; 1780.
- Galeno. Causes and treatment of constriction of the poros. A translation of Galen's Hygiene (De Sanitate Tuenda). En: Green RM, Thomas CC, eds. Springfield, Illinois; 1951. p. 131-9.
- Diemerbroeck I. Opera Omnia, Anatomica e Medica. Vol. 8: De Nervis. En: Diemerbroeck T, Meinardum à Dreunen, Guilielmum à Walchern, eds. 1865. p. 502-11.
- Curzio C. Discussioni Anatomico-Pratiche di un raro e stravagante morbo cutaneo in una giovane Donna felicemente curato in questo grande Ospedale degl' Incurabili. Napoli: Giovanni di Simone; 1753.
- Curzio C. Dissertation Anatomique et Pratique sur une Maladie de la Peau, d'une espece fort rare e fort singuliere. Traducido por Vandermonde V. París; 1755.
- Buschke A. Case presentation. Arch Derm Syph. 1900;53:383-97.
- Buschke A. Über das Sklerödem und seine Beziehung zur Sklerodermie. Derm Wschr. 1920;70:17-26.
- Alibert JL. Précis Théorique et Pratique sur les Maladies de la Peau. Paris: Caille & Ravier; 1818, vol. 2. p. 168-83.
- Fantonetti GB. Skleroderma (1836). Arthritis and allied conditions. 9.<sup>a</sup> ed. Lea Fabiger; 1979. p. 762-93.
- Thirial H. Du sclérème chez les adultes, comparé au sclérème chez les nouveau-nés. Du parallèle entre ces deux formes diverses de la maladie, comme moyen d'en éclairer la nature. J Méd (Paris). 1845;137:161-72.
- Benedek TG. History of the Rheumatic Diseases. En: Primer on the Rheumatic Diseases. Klippel JH, Weyand CM, Wortmann RL, eds. 11.<sup>a</sup> ed. Atlanta: Arthritis Foundation. 1997;1-7.
- Grisolle M. Cas rare de maladie de la peau. Gaz Hóp Civ Milit (Paris). 1847;9:209-17.
- Forget CP. Mémoire sur le chorionitis ou la sclérosténose cutanée (maladie non décrite par les auteurs). Gaz Méd Strasbourg, 1847;7:200-9.
- Guinrac E. Note sur la sclérodémie. Rev Méd Chir (Paris). 1847;2:263-72.
- Hortelup P. De la Sclérodémie. P. Asselin. Paris; 1865.
- Ball B. Case presentation. Compte Rendu Séances Soc Biol. 1871; 23:43-57.
- Ball B. Case presentation. «... un jeune homme atteint de sclerodactylie, avec tendance à l'aenvahissement et à la sclérodémie générale...» 1874. Bull Mém Soc Méd Hóp (Paris). 1875;11:96-108.
- Kaposi M. Scleroderma adultorum. En: On disease of the skin including the exantemata. Hebra F, Kaposi M, eds. Londres: The Sydenham Society; 1874. p. 174-92.
- Kaposi M. Pathologie et traitement des maladies de la peau. Paris: G Masson; 1891. p. 91-101.
- Lagrange A. La sclerodermie avec arthropaties et atrophie osseuse. Thesis. Paris: Adrien Delahaya; 1874.
- Lewin G, Heller J. Die Sklerodermie A Hirschwald. Berlín; 1895.
- Unna PG. Histopathology of the disease of the skin. Edimburgo: William F Clauz; 1896. p. 1100-122.
- Raynaud M. On Local Asphyxia and Symmetrical Gangrene of the Extremities. (De L'asphyxie Locale et de la Gangrène Symétrique des Extrémités, 1862). Thesis. Paris: Leclerc; 1862. Traducido por Barlow T. Londres: The New Sydenham Society; 1888.
- Raynaud M. New Researches on the nature and Treatment of Local Asphyxia of the Extremities (Nouvelles Recherches sur la Nature et le Traitement de l'Asphyxie Locale des Extrémités 1874). Archives Générales de Médecine. 1874;1:5-17.
- Hutchinson J. De l'acropathologie: maladie de Raynaud, et états similaires. Sem Méd. 1893;13:109-23.
- Hutchinson J. Inherited liability to Raynaud's phenomena, with great proneness to chilblains gradual increase of liability to paroxysmal local asphyxia acropacelus with scleroderma cheeks affected. Arch Surg. 1893;4:312-27.
- Hutchinson J. Acroscleroderma, following Raynaud's phenomenon. Clin J. 1896;7:240-53.
- Alibert JL. Nosologie naturelle ou Les maladies du Corps Human Distribuées par familles. Paris: Caille & Ravier; 1817.
- Addison T. On the keloid of Alibert and on true keloid. Med Chir Trans. 1854;19:27-41.
- Fagge CH. On keloid, scleriosis, morphea and some allied affections. Guy Hosp Rep. 1868;13:255-71.
- Wilson E. On Diseases of the Skin. Filadelfia: Blanchard and Lea; 1857.
- Wilson E. On striae et maculae atrophicae cutis or false cicatrices of the skin. J Cutan Med Dis Skin. 1868;1:140-9.
- Wilson E. Morphea. J Cutan Med Dis Skin. 1869;2:430-43.
- Crocker HR. Diseases of the Skin. The histology and pathology of morphea and its relation to scleroderma adultorum. Trans Path Soc Lond. 1880;31:315-32.
- Duhring LA. A Practical Treatise on Disease of the skin. 2.<sup>a</sup> ed. Filadelfia: J B Lippincot Company; 1881. p. 369-84.
- Hutchinson J. Report on morphea and scleroderma. Nos XVIII and XXV. Arch Surg. 1892;30:40-72.
- Weber H. Case presentation. Correspondenz blatt Schweiz Aerzie (Basel). 1878;8:623-39.
- Thibiérge G, Weissenbach RJ. Une forme de concrétions calcaire sous-cutanéés en relation avec la sclérodémie. Bull Mém Soc Méd Hóp (Paris). 1910;30:10-28.
- Thibiérge G, Weissenbach RJ. Concrétions calcaires sous-cutanéés et sclérodémie. Ann Derm Syph. 1911;2:129-37.
- Scholefield RE, Weber FP. A case of sclerodactylia with subcutaneous calcareous concretions. Brit J Derm. 1911;23:276-83.
- Brooks WDW. Calcinosis. Q J Med. 1934;3:293-9.
- Wolters M. Beitrag zur Kenntniss der Sclerodermie. Arch Derm Syph. 1892;24:943-55.
- Osler W. The Principles and Practice of Medicine. Nueva York: D. Appleton and Company; 1892. p. 993.
- Osler W. On diffuse scleroderma; with special reference to diagnosis and the use of thyroid-gland extract. J Cután Genito-urin Dis. 1898;16:127-42.

45. Christian H. The principles and practice of medicine (by W. Osler M.D. F.R.C.P.). 16.<sup>a</sup> ed. Nueva York: D. Appleton-Century Co; 1947. p. 1145.
46. Matsui S. Über die Pathologie und Pathogenese von Sklerodermie universalis. Mitt Med Fakult Kaiserl Univer (Tokio). 1924;31:55-67.
47. Ehrmann S, Brünauer SR. Sclerodermie. Handbuch der Haut- und Geschlechts-krankheiten. En: Jadassohn J, Springer J. Berlin: 1931. p. 717.
48. Klemperer P, Pollack AD, Baehr G. Diffuse collagen disease. Acute disseminated lupus erythematosus and diffuse scleroderma. JAMA. 1942;119:331-43.
49. Klemperer P, Pollack AD, Baehr G. The concept of collagen diseases. Am J Pathol. 1950;26:505-17.
50. Goetz RH. The pathology of progressive systemic sclerosis (generalized scleroderma) with special reference to changes in the viscera. Clin Proc (Capetown). 1945;4:337-49.
51. Dercum FX. Scleroderma. J Nerv Ment Dis. 1896;21:431-42.
52. Dercum FX. On scleroderma and chronic rheumatoid arthritis. J Nerv Ment Dis. 1898;25:703-9.
53. Adrián C, Roederer J. Les arthropathies au course, la sclérodémie. Ann Derm Syph. 1920;1:341-51.
54. Sokoloff L. Some aspects of the pathology of collagen disease. Bull N Y Acad Sci. 1952;32:760-72.
55. Rodnan GP, Yunis E, Totten RS. Experience with punch biopsy of synovium in study of joint disease. Ann Intern Med. 1960;53:319-24.
56. Rodnan GP, Yunis E, Totten RS. The nature of joint involvement in progressive systemic sclerosis (diffuse scleroderma). Clinical study and pathologic examination of synovium in 29 patients. Ann Intern Med. 1962;56:422-33.
57. Coliez E. Du Sclérome des Adultes. Paris: Lefrançois; 1873. p. 51.
58. Dinkler M. Zur Lehre von der Asklerodermia. Deutsch Arch Klin Med. 1891;48:514-23.
59. Hoppe-Seyler G. Zwei Fälle von Sklerodermie. Deutsch Arch Klin Med. 1889;44:581-9.
60. Finlay DW. Clinical notes. Scleroderma. Br J Dermat. 1889;1:339-52.
61. Finlay DW. Abstracts of exceptional cases. Middlesex Hosp Rep (1889). Londres; 1891. p. 29.
62. Von Notthafft A. Neure Arbeiten und Ansichten über Sklerodermie. Zbl Allg Path. 1898;9:870-83.
63. Murphy JR, Krainin P, Gerson MJ. Scleroderma with pulmonary fibrosis. JAMA. 1941;116:499-511.
64. Linenthal H, Talkov R. Pulmonary fibrosis in Raynaud's disease. N Eng J Med. 1941;224:682-91.
65. Getsova S. Cystic and compact pulmonary sclerosis in progressive scleroderma. Arch Path. 1945;40:99-112.
66. Lloyd WE, Tonkin RD. Pulmonary fibrosis in generalized scleroderma. Review of the literature and report of four further cases. Thorax. 1948;3:241-52.
67. Zatuchni J, Campbell W, Zarafonitis CJD. Pulmonary fibrosis and terminal bronchiolar («alveolar cell») carcinoma in scleroderma. Cancer. 1952;6:1147-58.
68. Watson R. An account of an extraordinary disease of the skin, and its cure. Extracted from the Italiana of Carlo Curzio; accompanied with a letter of the Abbé Nollet, F.R.S. Philos Trans Roy Soc Lond. 1754;48:579-88.
69. Arnold AB. Three cases of scleroderma; with remarks. Am J Med Sci. 1869;58:89-97.
70. Day W, De F. Case of scleroderma or sclerema, with autopsy and remarks. Am J Med Sci. 1870;59:350-5.
71. Ehrmann S. Über die Beziehung der Sklerodermie zu den autotoxischen Erythemen. Wien Med Wschr. 1903;53:1156-63.
72. Schmidt R. Sklerodermie mit Dysphagie. Deutsch Med Wschr. 1916;42:1023-32.
73. Rake G. On the pathology and pathogenesis of scleroderma. Bull John Hopkins Hosp. 1931;48:212-23.
74. Kuré K, Yamagata K, Tsukada S, Hiyoshi J. Passagestörung des Oesophagus bei Sklerodermie und Dystrophia musculorum progressiva. Klin Wschr. 1936;15:516-21.
75. Weissenbach RJ, Stewart W, Hoesli H. Les troubles fonctionnels oesophagiens et les lésions de l'oesophage dans la sclérodémie. Bull Soc Franc Derm Syph. 1937;44:1060-73.
76. Lindsay JR, Templeton FE, Rothman S. Lesion of the oesophagus in generalized progressive scleroderma. JAMA. 1943;123:745-54.
77. Weiss S, Stead EA Jr, Warren JV, Bailey OT. Scleroderma heart disease with a consideration of certain other visceral manifestations of scleroderma. Arch Intern Med. 1943;71:749-58.
78. Hale CH, Schatzki R. Roentgenological appearance of gastrointestinal tract in scleroderma. Am J Roentgenol. 1944;51:407-16.
79. Bevans M. Pathology of scleroderma, with special reference to changes in the gastrointestinal tract. Am J Pathol. 1945;21:25-39.
80. Olsen AM, O' Leary PA, Kirklín BR. Esophageal lesions associated with acrosclerosis and scleroderma. Arch Intern Med. 1945;76:189-204.
81. Kraus EJ. Zur Pathogenese der diffusen Sklerodermie. Zugleich ein Beitrag zur Pathologie der Epithelkörperchen. Virchow Arch Path Anat. 1924;253:710-23.
82. Heine J. Über ein eigenartiges Krankheitsbild von diffuser Sklerosis der Haut und innerer Organe. Virchow Arch Path Anat. 1926;262:351-62.
83. Snapper I, Seely R, Falk A, Feder I. Osteomalacia in New York. Ann Intern Med. 1954;41:893-9.
84. Abrams HL, Carnes WH, Eaton J. Alimentary tract in disseminated scleroderma with emphasis on small bowel. Arch Intern Med. 1954;94:61-71.
85. Rosenthal FD. Small intestinal lesions with steatorrhea in diffuse systemic sclerosis (scleroderma). Gastroenterology. 1957;32:332-45.
86. Westphal C. Zwei Fälle von Sklerodermie. Charité-Annalen (Berlin). 1876;3:341-52.
87. Auspitz H. Ein Beitrag zur Lehre vom Haut-Sklerem der Erwachsenen. Wein Med Wschr. 1863;13:739-88.
88. Masugi M, Yá-Shu. Die diffuse Sklerodermia und ihre Gefäßveränderung. Virchow Arch Path Anat. 1938;302:39-43.
89. Moore HC, Sheehan HC. The kidney scleroderma. Lancet. 1952;1:68-75.
90. Winterbauer RH. Multiple telangiectasia, Raynaud's phenomenon, sclerodactyly, and subcutaneous: A syndrome mimicking hereditary hemorrhagic telangiectasia. Bull Johns Hopkins Hosp. 1964;114:361-83.
91. D'Angelo WA, Fries JF, Masi AT, et al. Pathologic Observations in Systemic Sclerosis (Scleroderma). A study of Fifty-eight Autopsy Cases and Fifty-eight Matched Controls. Am J Med. 1969;46:428-40.
92. Beck JS, Anderson JR, Gray KG, et al. Antinuclear and precipitating autoantibodies in progressive systemic sclerosis. Lancet. 1963;2:1188-96.
93. Burnham TK, Fine G, Neblett TR. The immunofluorescent tumor imprint technique. II. The frequency of antinuclear factors in connective tissue diseases and dermatoses. Ann Intern Med. 1966;65:9-13.
94. Rothfield NF, Rodnan GP. Serum antinuclear antibodies in progressive systemic sclerosis (scleroderma). Arthritis Rheum. 1968;11:607-17.
95. Bernstein RM, Steirgeiwald JC, Tan EM. Association of antinuclear and antinucleolar antibodies in progressive systemic sclerosis. Clin Exp Immunol. 1982;48:43-54.
96. Steen VD, Powell DL, Medsger T Jr. Clinical correlations and prognosis based on serum autoantibodies in patients with systemic sclerosis. Arthritis Rheum. 1988;31:196-209.
97. Tan EM, Rodnan GP, García I, et al. Diversity of antinuclear antibodies in progressive systemic sclerosis; anti-centromere antibody and its relationship to CREST syndrome. Arthritis Rheum. 1980;23:617-32.
98. Jarzabek-Chorzelska M, Blaszczyk M, Jablonska S, et al. Scl 70 antibody: a specific marker of systemic sclerosis. Br J Dermatol. 1986;115:393-414.
99. Masi AT, Rodnan GP, Medsger TA Jr, et al. Preliminary criteria for the Classification of systemic sclerosis (scleroderma). Arthritis Rheum. 1980;23:581-90.